

The background of the book cover is a microscopic image of a stomatognath system, showing various cellular structures and patterns in shades of purple, blue, and green. The text is overlaid on this image.

IRINA-DRAGA CĂRUNTU

MORFOGENEZA
SISTEMULUI
STOMATOGNAT

EDITURA APOLLONIA
IASI - 2000

IRINA-DRAGA CĂRUNTU

Domnului Prof. Dr. Valeriu Rusu,
acest „lexicon histologic”, pentru amintirile drumești
pe Râlet, la ore care de care mai strălucii, amintiri care
se leagă de devenirea mea profesională, și nu numai.

Drina-Draga Căruntu

MORFOGENEZA SISTEMULUI STOMATOGNAT

IRINA-DRAGA CĂRUNTU

**MORFOGENEZA
SISTEMULUI
STOMATOGNAT**



**EDITURA APOLLONIA
IAȘI – 2000**

Referenți științifici:

Prof. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași

Prof. Dr. Maria Niță, U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași

Prof. Dr. Coriolan Cotuțiu, U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași

Prof. Dr. Vasile Burlui, U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași

Tehnoredactare computerizată:

Irina-Draga Căruntu, Smaranda Acatrinei, Lăcrămioara Baci

Coperta:

Mugure dentar – clopot avansat – secțiune transversală

ISBN 973-9333-50-8

CUPRINS

CUPRINS	5
ABREVIERI	6
PREFAȚĂ	7
CAPITOLUL 1	9
INTRODUCERE ÎN MORFOLOGIA SISTEMULUI STOMATOGNAT	
CAPITOLUL 2	13
EVENIMENTE ÎNȚIALE ÎN DEZVOLTAREA EMBRIONULUI UMAN	
CAPITOLUL 3	69
ELEMENTE DE EMBRIOLOGIE CRANIOFACIALĂ	
CAPITOLUL 4	97
DEZVOLTAREA DINTELUI	
CAPITOLUL 5	127
AMELOGENEZA	
CAPITOLUL 6	139
DENTINOGENEZA	
CAPITOLUL 7	153
DEZVOLTAREA PARODONȚIULUI	
CAPITOLUL 8	171
PROCESE DE MIȘCARE A DINȚILOR – ERUPȚIA ȘI SCHIMBAREA DENTIȚIEI	
BIBLIOGRAFIE	195

ABREVIERI

ADN	– acid dezoxiribonucleic
ATP	– adenzin trifosfat
BMP	– <i>bone morphogenic protein</i> / proteină morfogenică osoasă
CSF	– <i>colony stimulating factor</i> / factor de stimulare a coloniilor
EGF	– <i>epidermal growth factor</i> / factor de creștere epidermic
DNES	– <i>diffuse neuroendocrine system</i> / sistem neuroendocrin difuz
FGF	– <i>fibroblast growth factor</i> / factor de creștere fibroblastic
HA	– hidroxiapatită
HE	– hematoxină-eozină
i.u.	– intrauterin
IGF	– <i>insulin growth factor</i> / factor de creștere insulenic
IHC	– imunohistochimie
IL	– interleukină
LRAP	– <i>lysine-rich amelogenin polypeptide</i> / polipeptidul amelogenic bogat în lizină
ME	– microscopie electronică
MO	– microscopie optică
PDGF	– <i>platelet-derived growth factor</i> / factor de creștere derivat plachetar
RER	– reticul endoplasmic rugos
SIF	– <i>small intensive fluorescent</i> / mici, intens fluorescente
TGF	– <i>transforming growth factor</i> / factor de creștere transformant
TRAP	– <i>tyrosine-rich amelogenin polypeptide</i> / polipeptidul amelogenic bogat în tirozină

*Lui Cici, căreia îi datorez
mult mai mult decât această carte.*

PREFAȚĂ

Introdus în scopul realizării unui cadru de factură sistemică, cu rol integrator pentru clinica stomatologică, conceptul de sistem stomatognat s-a maturizat pe parcursul ultimelor decenii, o contribuție notabilă provenind și din preocupările teoretice și practice ale școlii ieșene. Această manieră recentă de abordare a domeniului oferă o perspectivă modernă atât pentru structurarea noțiunilor clasice, specifice instruirii fundamentale, cât și pentru dezvoltarea tehnicilor terapeutice. Drept urmare, acumularea și prelucrarea unui material informativ amplu, în scopul elaborării prezentei cărți, se înscrie pe linia eforturilor didactice și științifice actuale din Facultatea de Medicină Stomatologică – U.M.F. Iași, având drept obiectiv aprofundarea, din punct de vedere histologic, a elementelor de morfogeneză proprii componentelor sistemului stomatognat.

Procesul de morfogeneză a sistemului stomatognat este parte componentă în dezvoltarea embriologică a individului, fiind în corelație directă cu formarea extremității cefalice. De aceea, discutarea unor date fundamentale de embriologie generală, marcând primele săptămâni de viață intrauterină, s-a considerat a fi esențială pentru conturarea domeniului general în care este inclusă dezvoltarea craniofacială și, în particular, dezvoltarea structurilor asociate cavității orale. Pornind de la precizarea reperelor evolutive, ulterior, prezentarea s-a axat pe detalierea originii și modului de constituire a principalelor țesuturi ce alcătuiesc structurile sistemului stomatognat. Astfel, structurarea textului pe cele opt capitole existente a fost proiectată anume pentru a exploata înțelegerea de ansamblu a evenimentelor

morfogenezei care, în termeni temporali, se caracterizează printr-o derulare secvențială. Totodată, prin acordarea unui interes deosebit atât interrelațiilor morfofuncționale din/dintre celule, cât și etapelor ce descriu maturizarea structurilor definitive, modalitatea de organizare a cărții, ca entitate informațională, dobândește elemente novatoare (care facilitează, deopotrivă, parcurgerea textului și acumularea noțiunilor formative).

Strategia utilizată în expunere intenționează să consolideze tratarea de tip descriptiv prin ilustrarea cu 43 de imagini sugestive de microscopie optică și 63 de scheme judicioase alese. În ansamblul său, stilul prezentării, sintetic, coerent și flexibil, se raportează la structurile sistemului stomatognat ca set de repere tradiționale, unanim acceptate în practica stomatologică.

În contextul dat, mai trebuie subliniat și faptul că întreaga metodologie de redactare a fost gândită astfel încât să asigure, într-un limbaj unitar, premisele continuării și completării acestui demers cognitiv, printr-o viitoare apariție editorială – "Histologia Sistemului Stomatognat".

Bibliografia consultată pentru pregătirea lucrării de față conține autori de referință și titluri de dată foarte recentă, din țară și străinătate, fapt ce a permis integrarea conceptelor introduse în ultimii ani într-un eșafodaj de factură clasică. La finalizarea acestei construcții un aport semnificativ a fost conferit și de formația proprie de morfolog, dublată de experiența procesului didactic.

Particularitățile semnalate anterior, privind tematica, organizarea și cursivitatea materialului, determină ca prezenta carte să acopere, ca și arie de adresabilitate, un segment larg de cititori cu pregătire medicală, situați la nivele diferite de cunoaștere și aprofundare a disciplinelor stomatologice.

Din scurta trecere în revistă a elementelor definitorii pentru această lucrare nu poate lipsi exprimarea gratitudinii față de acei profesori din școala medicală ieșeană – Gioconda Dobrescu, Coriolan Cotuțiu, Maria Niță, Vasile Burlui – care au contribuit, în diverse modalități, la dezvoltarea competențelor profesionale ale autoarei și, implicit, la inițierea și finalizarea proiectului "Morfogeneza Sistemului Stomatognat".

Sunt adresate mulțumiri colectivului Editurii Apollonia, pentru includerea volumului de față în planul editorial.

Nu în ultimul rând, un gând de recunoștință celor care au fost totdeauna alături – familia și prietenii apropiați: Smaranda, Alina, Olga, Simona, Crina, Alexandru și Florin.

Irina-Draga Căruntu

Decembrie 2000

Capitolul 1

INTRODUCERE ÎN MORFOLOGIA SISTEMULUI STOMATOGNAT

Sistemul stomatognat este constituit dintr-un ansamblu de structuri diferite între care sunt stabilite legături morfofuncționale, realizând un complex unitar, caracterizat prin proprietăți particulare. Aceste structuri sunt reprezentate de maxilarul superior și inferior, articulația temporomandibulară, aparatul dentoparodontal, mucoasa cavității orale, glandele salivare și de elemente musculare în relație directă cu mobilizarea osoasă.

Pentru a facilita accesul la informațiile de morfogeneză care vor urma în succesiunea capitolelor, și pentru a permite o asimilare graduală a noțiunilor de histologie orală, prezentăm, în continuare, câteva elemente esențiale de morfologie, obligatorii pentru conturarea unui punct de vedere histologic, cu caracter de globalitate, asupra sistemului stomatognat.

• Suportul osos

Suportul osos al sistemului stomatognat, parte integrantă a scheletului extremității cefalice, este constituit, din punct de vedere histologic, din țesut osos spongios, tapetat la exterior de țesut osos compact. Corpul maxilarului și mandibulei conține procesele alveolare, teritorii osoase cu structură similară, rezultând o segmentare în alveole dentare separate prin septuri interalveolare. Este necesară stabilirea individualității histoarhitectonice a corpului maxilarului/mandibulei și a proceselor alveolare corespunzătoare, cu toate că, real, nu se poate trasa o limită de demarcație fermă între ele.

• Articulația temporomandibulară

Articulația temporomandibulară, stabilită între condilii mandibulari și fosele glenoide ale temporalului, este din punct de vedere histologic o diartroză de tip sinovial. Structural, este formată din două oase (fiecare cu propria suprafață articulară acoperită de cartilagiu) unite printr-un disc articular și înconjurată de o capsulă. Cavitătea articulară rezultată este tapetată în ariile nonarticulare de o membrană sinovială care produce un lichid sinovial, iar discul compartimentează o cavitate superioară și o cavitate inferioară.

Prin forma simetrică a mandibulei și prin prezența dinților incluși în arcadele dentare, stabilitatea și funcționalitatea articulației temporomandibulare implică existența a două articulații (distincte anatomic, dar funcționând sincron) și a dinților în ocluzie, precum și intervenția unor structuri ligamentare și elemente musculare.

• Aparatul dentoparodontal

Aparatul dentoparodontal include dintele și țesuturile de suport ale acestuia. Dintele este format dintr-o arie vizibilă la nivelul cavității orale – **coroana** și dintr-o arie nevizibilă – **rădăcina**, reunite printr-o zonă mai îngustă – **coletul**, la nivelul căruia aderă **gingia**. Rădăcina este localizată într-o cavitate osoasă – **alveola dentară**, situată în corpul maxilarului/mandibulei. **Țesuturile proprii dintelui** sunt reprezentate de **smalț**, **dentină** și **pulpă dentară**. **Țesuturile de suport**, responsabile de ancorarea dintelui în alveola dentară – componentă a maxilarelor – și conferind sprijin dintelui sunt reprezentate de **cement** și **ligament parodontal**; ligamentul parodontal ocupă cea mai mare parte a teritoriului care separă rădăcina de **osul alveolar**. **Țesuturile de suport** sunt protejate prin modalitatea particulară de dispunere a **mucoasei gingivale**. **Cementul**, **ligamentul parodontal**, **osul alveolar** și **gingia** constituie **parodontiul**.

Smalțul, dispus la exteriorul coroanei, este o varietate de țesut epitelial înalt mineralizat, fiind constituit din 96-98% componentă anorganică – în principal sub formă de cristale de HA – și 2-4% componentă organică și apă. Această organizare conferă o duritate și o rezistență deosebită, dublată însă și de o mare fragilitate. Smalțul este produs de **ameloblaste** – celule înalt specializate. Ameloblastele elaborează segmente în formă de bastonaș; prin adeziunea acestora rezultă structuri hexagonale denumite **prisme**; **prisma** reprezintă unitatea morfofuncțională a smalțului. Orientarea cristalelor de HA la nivelul prismelor variază, diferențiindu-se două zone – capul și coada prisme. Conținutul mineral înalt și modalitatea de dispunere a prismelor determină histoarhitectura smalțului.

Deoarece ameloblastele degenerază după încheierea procesului de sinteză a smalțului, înainte de erupția dintelui, smalțul este un țesut nonvital și are caracter definitiv; în timpul vieții regenerarea sau repararea nu este posibilă.

Dentina, varietate de țesut conjunctiv, este mai puțin mineralizată comparativ cu smalțul, componenta anorganică reprezentând 70%, componenta organică – 20% iar apa – 10%. Dentina este produsă de odontoblaste – celule înalt specializate, localizate la periferia pulpei dentare. Aceste celule dezvoltă prelungiri citoplasmatiche numite **prelungiri odontoblastice**, în jurul cărora se edifică tubulii dentinari; **tubulul dentinar**

reprezintă unitatea morfofuncțională a dentinei. Depunerea dentinei se realizează sub formă de dentină peritubulară și dentină intertubulară. Particularitățile structurale ale tubulilor dentinari sunt responsabile de aspectele morfologice specifice ale dentinei.

Spre deosebire de smalț, dentina menține, prin existența odontoblastelor viabile, capacitatea de regenerare pe parcursul vieții. Se diferențiază astfel trei tipuri de dentină: primară, secundară și terțiară (reparativă/reacțională).

Pulpa dentară este un tip particular de țesut conjunctiv, foarte bine vascularizat și inervat. Ea formează miezul dintelui atât la nivel coronar, cât și radicular, suprajacent fiind acoperită de dentină. Prezintă două **teritorii individualizate**: periferic și central; zona periferică este caracterizată prin dispunerea la exterior a odontoblastelor. Datorită rolului esențial al odontoblastelor în procesul de formare a dentinei, se discută frecvent despre ansamblul structural dentinopulpar.

Cementul, varietate de țesut conjunctiv mineralizat, este format dintr-o componentă anorganică (45-50%), o componentă organică și apă (50-55%). Este localizat peste dentina radiculară. Se diferențiază două varietăți morfologice: **cement celular** și **cement acelular**, în organizarea acestora intervenind și fibre ale ligamentului parodontal; în afară de acestea, este recunoscută individualizarea unui cement distinct, posibil de origine epitelială. Depunerea de cement are loc pe toată durata vieții.

Ligamentul parodontal este un țesut conjunctiv dens semiordonat, cu o componentă celulară caracterizată printr-o activitate de sinteză extrem de ridicată și o vascularizație bine reprezentată. Fibrele de collagen (fibre Sharpey), organizate sub formă de fascicule, se inseră pe cement și pe osul alveolar, ancorând dintele în alveolă.

Osul alveolar prezintă din interior spre exterior două zone: **osul alveolar propriu-zis** (lamina dura, lamina cribla) și **osul alveolar de suport**. Osul alveolar propriu-zis este, datorită inserției fibrelor Sharpey la acest nivel, o varietate particulară de țesut osos; **osul alveolar de suport** respectă organizarea maxilarului și mandibulei, fiind format din țesut osos spongios (central) și țesut osos compact (periferic, lingual și labial).

Joncțiunea dentogingivală se organizează în jurul coletului dintelui și este caracterizată printr-o zonă în care epiteliul vine în contact direct cu smalțul – **epiteliul de joncțiune** și printr-un spațiu virtual situat între gingie și dinte – **sulcusul gingival**, tapetat de **epiteliul sulcular**.

• Mucoasa cavității orale

Mucoasa cavității orale reprezintă o structură extrem de mobilă, permițând mișcările libere ale buzelor și obrazilor. Structural, este formată dintr-un țesut

epitelial stratificat pavimentos și dintr-un **țesut conjunctiv** (lamina propria).

În raport cu localizarea, respectiv suprajacent unor structuri musculare, osoase sau de tip conjunctiv, mucoasa orală îndeplinește funcții diferite și prezintă aspecte regionale diferite: variante epiteliale, ortokeratinizate, parakeratinizate sau nekeratinizate, modificări ale laminei propria; la aceasta, se poate adăuga și prezența sau absența unei submucoase. Există astfel o clasificare teritorială: **mucoasă de tapetare** (buză, palat moale, obraji, planșul cavității orale, suprafața ventrală a limbii, mucoasa alveolară), **mucoasă masticatorie** (gingie, palat dur) și **mucoasă specializată** (fața dorsală a limbii).

- **Glandele salivare**

Glandele salivare, structuri asociate cavității orale, sunt din punct de vedere histologic **glande tubulo-acinoase ramificate compuse**. Ele constituie două mari grupe: **glande salivare majore** – organe individualizate (glandele submaxilare, sublinguale și parotide) și **glandele salivare minore** – ansambluri discrete de elemente incluse în organizarea morfologică a buzelor, limbii, mucoasei alveolare, obrazilor, palatului și planșului gurii.

Glandele salivare majore respectă un model histoarhitectonic general: sunt tapetate la periferie de o **capsulă**, iar **stroma**, reprezentată de țesut conjunctiv lax, conduce elementele vasculonervoase și susține **parenchimul** organizat sub formă de lobi și lobuli, în interiorul cărora există o **componentă secretorie** (unități secretorii cu porțiuni tubulare și acinoase) și o **componentă excretorie** (sistem canalicular). **Unitățile secretorii** (piese terminale secretorii) sunt, în funcție de caracteristicile particulare ale celulelor epiteliale glandulare exocrine, de tip **seros**, **mucos** sau **mixt**. Canalele intralobulare (intercalare și striate) confluează formând canale extralobulare, din unificarea cărora rezultă canalele terminale, ce se deschid la nivelul cavității orale. Funcția principală este elaborarea salivei.

- **Elemente musculare în relație directă cu mobilizarea osoasă**

Elementele musculare ale sistemului stomatognat, în relație directă cu mobilizarea osoasă, includ cinci **grupe distincte**: mușchii mobilizatori ai mandibulei, mușchii piełoși ai feței, mușchii limbii, mușchii vълului palatin și mușchi ai regiunilor învecinate. Din punct de vedere histologic, structura acestora respectă caracteristicile țesutului muscular striat.

Capitolul 2

EVENIMENTE ÎN ÎNCEPUTUL DEZVOLTĂRII EMBRIONULUI UMAN

1. CONSIDERAȚII GENERALE	14
1.1. Stadiile Carnegie	16
2. FORMAREA CELULELOR GERMINALE – GAMETOGENEZA	17
2.1. Spermatogeneza	19
2.1.1. Etapa de preontogeneză	19
2.1.2. Etapa meiotică	21
2.1.3. Etapa de spermiogeneză	22
2.2. Oocitogeneza	23
2.2.1. Etapa de preontogeneză	23
2.2.2. Etapa meiotică	24
2.2.2.1. Elemente morfologice ale foliculilor ovarieni	25
2.2.2.2. Evoluția oocitului de ordin I	28
3. PRIMA SĂPTĂMÂNĂ	29
3.1. Fertilizarea	29
3.2. Segmentarea, prima diviziune celulară, blastomerele, diviziunea mitotică	31
3.3. Formarea blastochistului	33
4. SĂPTĂMÂNĂ A DOUA	34
4.1. Debutul implantării	34
4.2. Definitivarea implantării, începutul sistemului circulator placentar	35
4.2.1. Epiblastul și cavitatea amniotică	38
4.2.2. Hipoblastul și vezicula ombilicală	39
4.2.3. Formarea reticulului extra-embriionar (magma reticulată)	40
5. SĂPTĂMÂNĂ A TREIA	42
5.1. Evoluția structurilor extra-embrionare	43
5.2. Evoluția discului embriionar	44
5.2.1. Formarea mezoblastului intra-embriionar	45
5.2.1.1. Rolul liniei primitive	45
5.2.1.2. Ectodermul embriionar	47
5.2.1.3. Endodermul embriionar	48
5.2.1.4. Placa procordală, procesul notocordal	48
5.2.1.5. Mezodermul embriionar	50
5.2.1.6. Eminența caudală	51
5.2.1.7. Membrana cloacală	52

5.2.2. Formarea neuroectoblastului (placa cerebrală și placa spinală)	53
5.2.2.1. Neurulația	53
5.2.2.2. Crestele neurale	55
5.2.3. Formarea gonocitelor primordiale	58
5.2.4. Angiogeneza primară	58
6. SĂPTĂMÂNA A PATRA	59
6.1. Foldarea embrionului	59
6.2. Evoluția mezodermului	61
6.2.1. Mezenchimul paraxial	61
6.2.2. Mezenchimul intermediar	62
6.2.3. Mezenchimul plăcii laterale	63
6.3. Formarea celomului intra-embriionar	64
6.4. Evoluția endodermului	65
6.5. Alte evenimente în dezvoltare	66

1. CONSIDERAȚII GENERALE

Ontogeneza reprezintă ciclul de viață al unui organism sau procesul de dezvoltare biologică a acestuia în urma fenomenului de fertilizare.

Dezvoltarea unei entități individuale umane începe prin procesul de fertilizare și continuă de-a lungul a 10 cicluri lunare (40 de săptămâni). Pentru o mai bună înțelegere, trebuie definite următoarele noțiuni: concept, zigot și embrion.

Conceptul reprezintă rezultatul fertilizării de-a lungul ontogenezei.

Zigotul este format din totalitatea structurilor existente, după unii specialiști, în interiorul oocitului (sub corona radiata și zona pellucida) sau, după alții, în interiorul zonei pellucida.

Embrionul reprezintă următorul stadiu de evoluție al zigotului, cu localizare intra-uterină. Termenul este utilizat în timpul primelor opt săptămâni de dezvoltare, perioadă în care are loc formarea principalelor organe.

Prima fază a dezvoltării unui concept se derulează în primele 4 săptămâni postfertilizare (ontogeneză prenatală) și este caracterizată prin procese celulare de **proliferare** intensă, **migrare** și **diferențiere** moderată. Această perioadă de 4 săptămâni este denumită și perioada de **embriogeneză**, în finalul ei conturându-se **forma umanoidă** a embrionului.

A doua fază ocupă următoarele 4 săptămâni și este definită printr-un proces important de **diferențiere celulară**, denumit **morfogeneză** sau **organogeneză**, care conduce la conturarea tuturor structurilor majore.

Etapale ontogenezei prenatale și a următoarelor patru săptămâni au fost sistematizate de O'Rahilly și Müller (1987). Această sistematizare poartă denumirea de **stadii Carnegie** și prezintă **principalele evenimente** ale acestor perioade (fig. 2.1.).

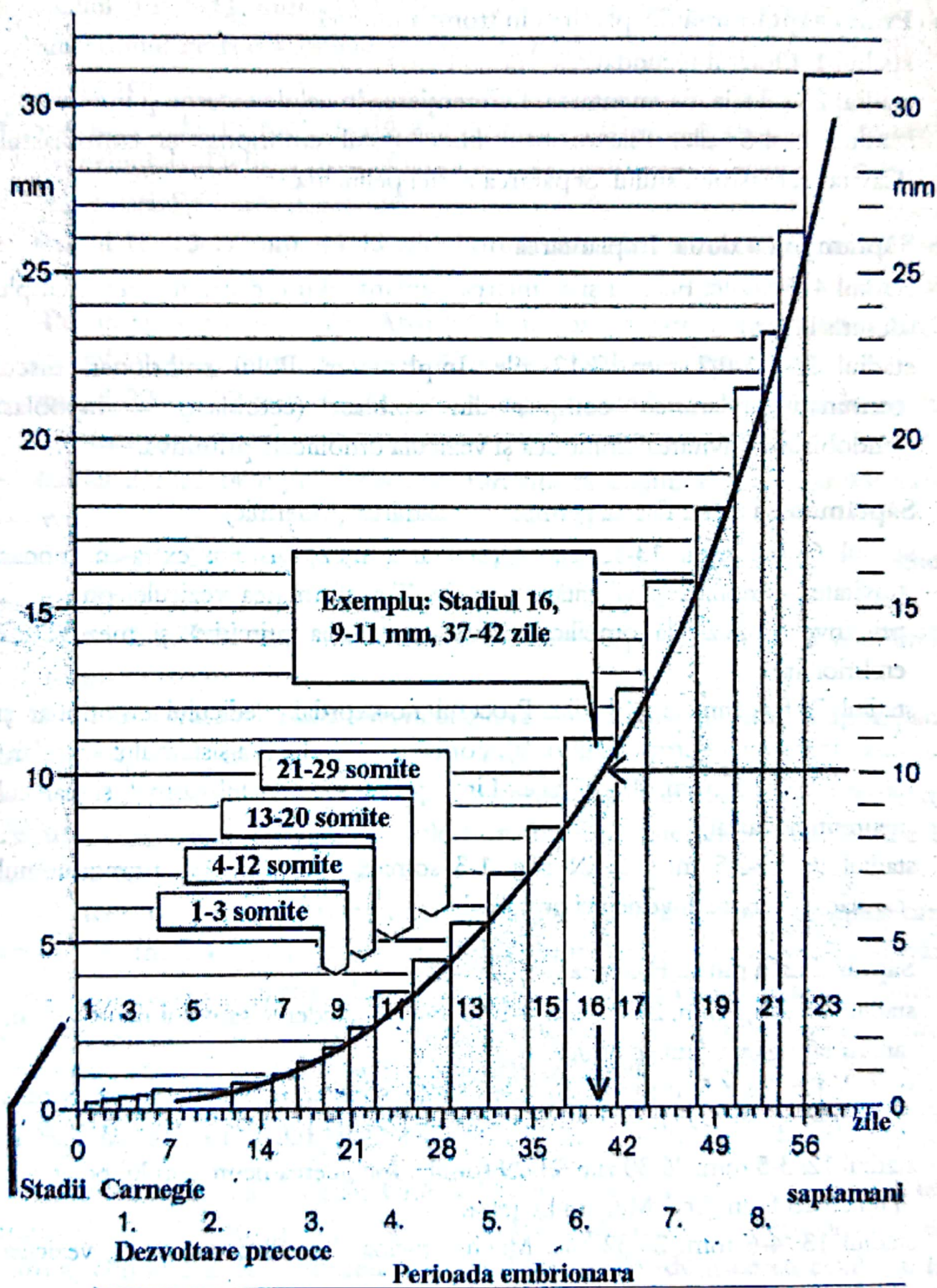


Fig. 2.1. Reprezentare schematică a stadiilor Carnegie
– adaptare după (Drews, 1998).

1.1. STADIILE CARNEGIE

- **Prima săptămână:** Deplasarea în trompa uterină
 - stadiul 1: Oocitul fecundat.
 - stadiul 2: 2-3 zile. Segmentarea. Diferențierea în celule externe și interne.
 - stadiul 3: 4-5 zile. Blastochistul liber. Polul embrionar și trofoblastul. Cavitata blastochistului. Separarea zonei pellucida.
- **Săptămâna a doua:** Implantarea
 - stadiul 4: 5-6 zile. Fixarea și adâncirea implantării (nu există nici un exemplu descris la om).
 - stadiul 5: 0,1-0,2 mm. 7-12 zile. Implantarea. Polul embrionar: discul germinativ bilaminar compus din epiblast (ectoblast) și hipoblast (endoblast). Cavitata amniotică și vezicula ombilicală primitivă.
- **Săptămâna a treia:** Discul germinativ trilaminar (tridermic)
 - stadiul 6: 0,2 mm. 13-15 zile. Proliferarea mezoblastului extra-embrionar. Cavitata corionică și vilozitățile coriale. Transformarea veziculei ombilicale primitive în veziculă ombilicală secundară. Linia primitivă și mezoblastul embrionar.
 - stadiul 7: 0,4 mm. 15-17 zile. Procesul notocordal. Pediculul embrionar și diverticulul endodermic (alantoida). Formarea sângelui și a sistemului vascular.
 - stadiul 8: 1-1,5 mm. 17-19 zile. Linia primitivă, canalul cordal și canalul neurenteric (axial).
 - stadiul 9: 1,5-2,5 mm. 19-21 zile. 1-3 somite. Șanțul neural, primordiumul cardiac, plicaturarea veziculei ombilicale.
- **Săptămâna a patra:** Foldarea
 - stadiul 10: 2-3,5 mm. 22-23 zile. 4-12 somite. Închiderea șanțului neural. Două arcuri faringiene, fantele optice.
 - stadiul 11: 2,5-4,5 mm. 23-26 zile. 13-20 somite. Închiderea neuroporului anterior. Vezicula optică.
 - stadiul 12: 3-5 mm. 26-30 zile. 21-29 somite. Închiderea neuroporului posterior. Trei arcuri faringiene. Mugurii brațelor.
 - stadiul 13: 4-6 mm. 28-32 zile. Mugurii picioarelor. Placoda optică, vezicula otică.
- **Săptămâna a cincea – a opta:** Organogeneza
 - stadiul 14: 5-7 mm. 31-35 zile. Foseta cristalinului și cupula optică. Canalul endolinfatic.

- stadiul 15: 7-9 mm. 35-38 zile. Vezicula cerebrală, vezicula cristalinului, fanta olfactivă. Indicarea antitragusului. Plăcile mâinilor.
- stadiul 16: 8-11 mm. 37-42 zile. Fosele olfactive orientate vertical. În embrionul nefixat – ochiul pigmentat. Tuberculi auriculari vizibili. Plăcile picioarelor.
- stadiul 17: 11-14 mm. 42-44 zile. Creșterea relativă a capului și extensia trunchiului. Definitivarea foselor oculare, foselor nazale, tuberculilor auriculari. Schițarea degetelor.
- stadiul 18: 13-17 mm. 44-48 zile. Forma cuboidală a corpului. Delimitarea apofizei olecraniene și a spațiilor dintre degete. Apariția pleoapelor. Precizarea vârfului nasului. Apariția glandelor mamare. Începutul osificării.
- stadiul 19: 16-18 mm. 48-51 zile. Alungirea și subțierea trunchiului.
- stadiul 20: 18-22 mm. 51-53 zile. Alungirea membrele și pliarea la nivelul apofizei olecraniene.
- stadiul 21: 22-24 mm. 53-54 zile. Orientarea mâinilor și picioarelor către corp.
- stadiul 22: 23-28 mm. 54-56 zile. Definitivarea pleoapelor și urechilor externe.
- stadiul 23: 27-31 mm. 56-60 zile. Rotunjirea capului. Corpul și membrele formate.

Faza a treia cuprinde intervalul dintre sfârșitul săptămânii a opta, până la termen, când are loc creșterea și maturarea conceptului. Această fază reprezintă stadiul fetal, produsul de concepție fiind cunoscut ca fetus (făt). Pentru această perioadă, principalele transformări structurale sunt definite la intervale de câte două săptămâni.

Acest capitol își propune trecerea în revistă a evenimentelor inițiale care acoperă primele 4 săptămâni de viață intra-uterină. Motivația acestei prezentări este susținută, așa cum am subliniat anterior, de faptul că înțelegerea dezvoltării craniofaciale și a dezvoltării sistemului stomatognat nu ar fi posibilă fără stabilirea cadrului general inițial al dezvoltării întregului concept.

2. FORMAREA CELULELOR GERMINALE – GAMETOGENEZA

Diviziunea celulară reprezintă mecanismul pe seama căruia se dezvoltă un nou organism. Pentru celulele somatice, diviziunea celulară este un proces direct, conducând la formarea unei linii de celule identice cu celula de la care s-a pornit – celula sușă. Pentru formarea celulelor germinative gonadale, procesul este indirect și complex; el constă inițial într-o etapă de diviziune celulară realizată prin mitoză, urmată de etapa de formare a gameților maturi realizată prin meioză.

Apariția celulelor germinative primordiale (masculine și respectiv feminine) are loc foarte devreme, în săptămâna a treia a ontogenezei prenatale, în organismul uman (indivizi progenitori/genitori).

Formarea celulelor sexuale mature apte de fertilizare (gameți) printr-un proces complex care implică **meioza** și **citodiferențierea** celulelor germinale (corespunzătoare sexului masculin și, respectiv, feminin) se numește **gametogeneza**.

Reamintim, în continuare, elementele esențiale care caracterizează mitoză și meioza.

Mitoza reprezintă procesul prin care o singură celulă produce două celule-fiice identice, materialul genetic fiind distribuit în mod egal și total acestora. Dublarea materialului genetic are loc în interfază (perioadă în care celula nu suferă diviziune și în care are loc sinteză de ADN). Cele două celule noi sunt identice din punct de vedere genetic atât între ele, cât și cu celula-mamă din care provin. Diviziunea nucleului (kariokineza) are loc în patru etape: profaza, metafaza, anafaza și telofaza și este urmată de diviziunea citoplasmei (citokineza).

Meioza, considerată anterior, alături de mitoză, eveniment al diviziunii celulare indirecte, este în fapt etapa de maturare a gameților în cadrul căreia au loc următoarele fenomene: replicarea ADN-ului; înjumătățirea numărului de cromozomi; înjumătățirea finală a numărului de filamente de ADN. Conform datelor actuale, meioza nu poate fi definită ca diviziune celulară deoarece nu rezultă celule-fiice care să conțină aceeași zestre genetică. Maturarea gameților are loc în paralel cu un fenomen de moarte celulară programată din timpul creației (fenomen diferit de apoptoză).

Pentru înțelegerea transformărilor intracelulare din cadrul gametogenezei, definirea termenului de ploidie celulară și a numărului n este obligatorie.

Ploidia semnifică numărul de copii ale fiecărui cromozom, prezente în nucleul celular. Celulele somatice și celulele germinative primordiale au câte două copii ale fiecărui tip de cromozom, fiind astfel diploide. Gameții maturi conțin însă doar o singură copie a fiecărui tip de cromozom și sunt haploizi. Există și celule cu patru seturi de cromozomi – celule tetraploide.

Numărul n se referă la numărul de copii ale fiecărei catene unice de ADN din nucleu (numărul de filamente de ADN). Fiecare cromozom conține unul sau două filamente de ADN, în stadii diferite ale ciclului celular, în mitoză sau meioză, astfel încât ploidia și numărul n al unei celule nu coincid întotdeauna. Gameții haploizi conținând un filament ADN pentru fiecare cromozom sunt considerați a fi $1n$. În anumite stadii ale ciclului celular,

celulele diploide au un filament ADN pentru fiecare cromozom, fiind considerate $2n$. În timpul stadiilor timpurii ale meiozei sau mitozei, însă, fiecare cromozom al unei celule diploide are două filamente de ADN, celula fiind $4n$.

Gameții masculini se numesc **spermatozoizi**. Numărul lor este infinit, iar statistic șansa conceptului de a fi de sex feminin sau de sex masculin este egală. **Gameții feminini** se numesc **oocite definitive** și, spre deosebire de spermatozoizi, un singur oocit este implicat direct în procesul de fertilizare.

2.1. SPERMATOGENEZA

Pentru sexul masculin, sub raportul terminologiei, procesul de **gametogeneză** coincide cu **spermatogeneza**, iar celulele, în succesiunea lor, sunt denumite utilizându-se sufixele -gonie, -tidă și -cit. Astfel, **spermatogoniile** reprezintă celulele germinative primordiale, **spermatocitele** – celule cu structură haploidă dicromatidică, iar **spermatidele** – celule cu structură haploidă monocromatidică.

Spermatogeneza se desfășoară pe parcursul a trei etape:

- preontogeneza;
- meioza;
- spermiogeneza.

2.1.1. Etapa de preontogeneză

Etapa de preontogeneză semnifică formarea gonocitelor primordiale și are loc începând din ziua 15 i.u., la nivelul splanhnopleurei care tapetează fețele interolaterale ale veziculei ombilicale, aflate la joncțiunea cu diverticulul endodermic. Gonocitele primordiale vor migra de-a lungul mezoului intestinului posterior până la nivelul unei zone a mezoblastului intermediar, în mezonefros. Formarea gonadei primitive are loc în săptămâna a treia – a noua i.u., la nivelul mezonefrosului, unde gonocitele primordiale se dispun sub mezoteliul celomic. (Aceste evenimente se vor discuta ulterior.) În interiorul **gonadelor primitive**, aceste celule se vor orienta spre interior, în profunzime. În săptămâna a noua i.u. are loc **sexualizarea gonadei**, sub influența cromozomului Y și a unei gene activatoare pentru acest cromozom – gena SRY. Dacă cromozomul Y este prezent, sexul va fi masculin, iar dacă este absent – feminin. După stabilirea sexului, din săptămâna a noua până în luna a cincea i.u., se declanșează **mecanismul celular al spermatogenezei – spermatocitogeneza**.

Spermatocitogeneza, procesul de transformare prin diviziune mitotică a **spermatogoniilor** (celulele germinative primordiale) în **spermatocite de ordin I**, are loc la nivelul gonadei masculine, în interiorul tubilor seminiferi (fig. 2.2., fig. 2.3.).

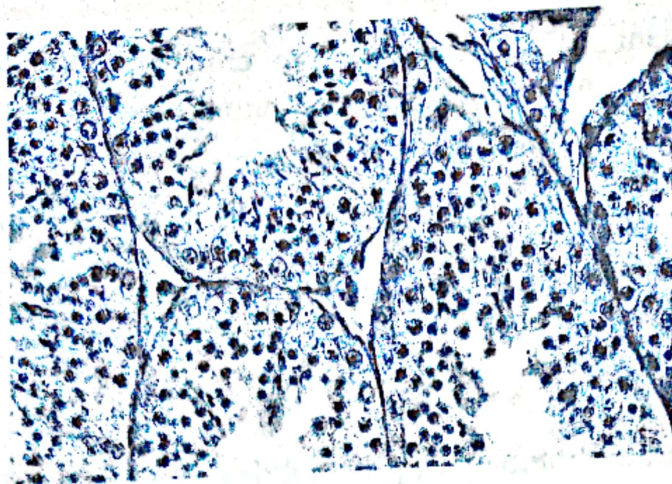


Fig 2.2. Testicul – tubi seminiferi
cu epiteliu polimorf
(celule ale liniei germinale
și celule Sertoli de susținere)
(HE, x 400).

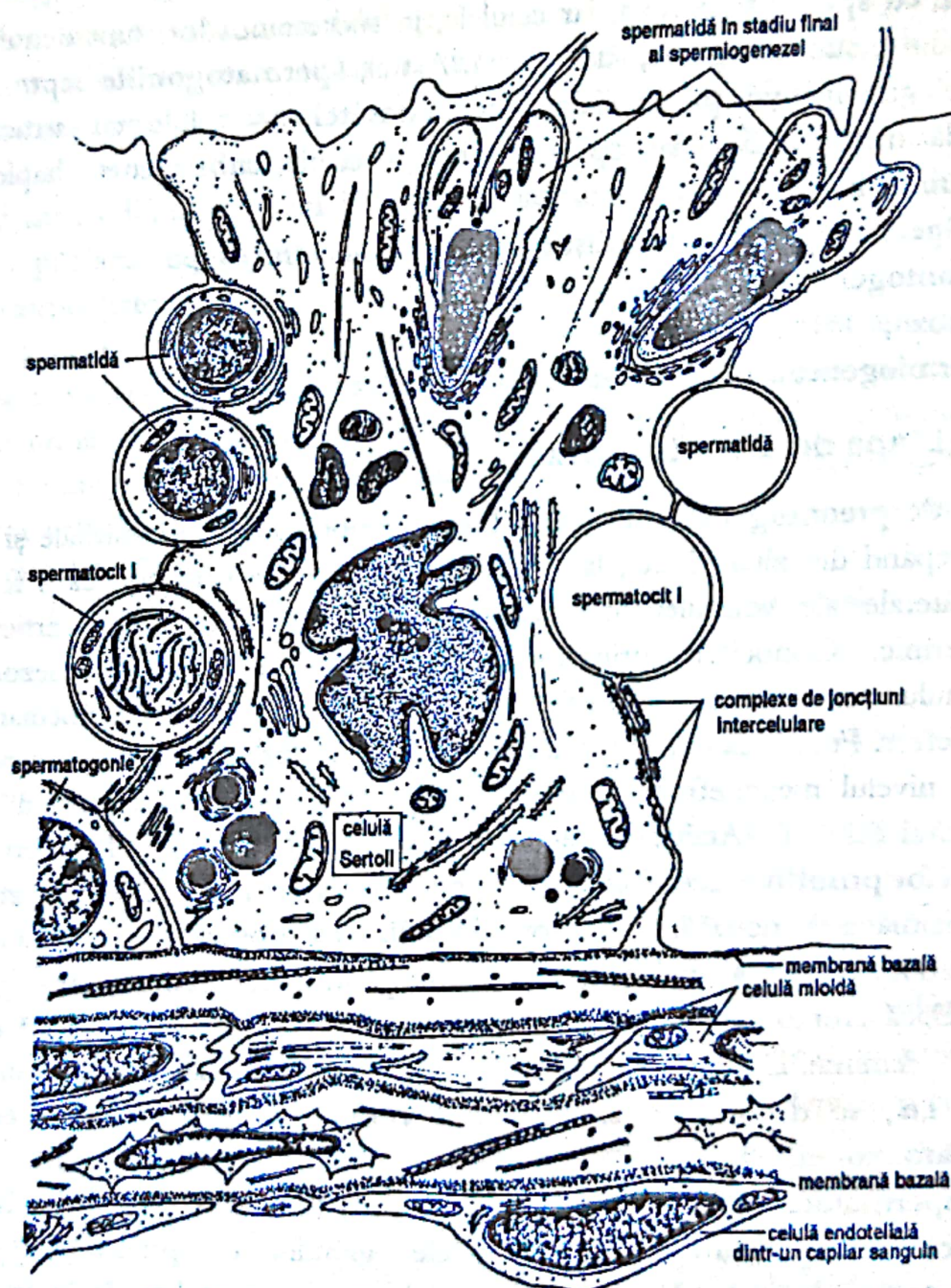


Fig. 2.3. Tub seminifer – structură – adaptare după (LeLoup et al, 1993).

Spermatogoniile (considerate celule stem, de origine, pentru gameții masculini) sunt localizate pe membrana bazală a tubilor seminiferi, printre celulele de susținere Sertoli. Există **trei categorii** de spermatogonii: **tip Ad** (A dark – cu nucleu întunecat, cromatina fin granulară, intens colorată și nucleol), **tip Ap** (A pale – cu nucleu palid, cromatina fin granulară, slab colorată) și **tip B** (cromatina sub formă de grunji mari, neregulați).

Spermatogonia Ad este considerată celulă de rezervă care nu a intrat în ciclul celular, dar are capacitate de diviziune. Prin mitoză, o spermatogonie Ad se divide într-o spermatogonie Ad (atașată de membrana bazală a tubului seminifer și menținând constantă rezerva de celule stem) și într-o spermatogonie Ap.

O spermatogonie Ap, prin diviziune mitotică, formează o spermatogonie Ap și o spermatogonie B.

Spermatogonia B, prin diviziune mitotică, formează două spermatocite de ordin I. **Spermatocitele de ordin I** sunt celule mari (18-20 μm), cu citoplasma acidofilă, fin granulară și nucleu aflat fie în repaus (cromatină în grămezi, nucleol vizibil), fie în meioză.

Prima generație de spermatocite de ordin I intră în **profaza I a meiozei** în luna a cincea i.u., și rămân blocate în această subetapă. Blocarea, denumită și “**primul arest meiotic**”, este prima și singura oprire a procesului de spermatogeneză. “Arestul meiotic” durează până la pubertate când, sub influența hormonilor gonadotropi hipofizari și androgeni testiculari, spermatogeneza se reia și se desfășoară continuu, până la bătrânețe.

2.1.2. Etapa meiotică

Meioza, reluată odată cu instalarea pubertății, are ca punct de plecare **spermatocitul de ordin I** – o structură diploidă 2ADN, cu cromozomi monocromatidici (cu o singură cromatidă – filament de ADN activ).

Prima etapă (prima diviziune meiotică) pornește de la dublarea numărului cromatidelor, prin replicarea ADN-ului, fiecare cromozom conținând două cromatide (cromozomi dicromatidici) – 4ADN. Pentru prima diviziune meiotică:

- profaza I este caracterizată prin crossing-over-ul cromozomial (migrarea cromatidelor de la un cromozom la altul);
- în metafaza I cromozomii omologi pereche se aliniază la nivelul plăcii ecuatoriale;
- în anafaza I membri ai fiecărei perechi migrează la poli opuși;
- în telofaza I celulele-fiice se separă.

Astfel, în prima etapă a meiozei are loc replicarea ADN-ului, dar nu se dublează numărul de cromozomi, rezultând două structuri tranzitorii

– **spermatocitele de ordin II**, care au jumătate din numărul de cromozomi, fiecare cromozom fiind dicromatidic; celulele sunt haploide 2ADN. Deoarece cromozomii omologi sunt separați în anafază, cromozomii X și respectiv Y se distribuie în spermatocite de ordin II separate. Spermatocitele de ordin II sunt celule mai mici (8-12 μm), cu citoplasmă redusă cantitativ și nucleu veziculos.

În a doua etapă (a doua diviziune meiotică) cele două spermatocite de ordin II (cu garnitură haploidă dicromatidică) suferă separarea celor două cromatide la nivelul centromerului și separarea citoplasmei, rezultând **patru spermatide** haploide monocromatidice 1ADN (forme celulare intermediare). Spermatidele sunt celule mici, rotunde sau poliedrice, cu nucleu hipercrom.

2.1.3. Etapa spermiogenetică

Spermiogeneza reprezintă transformarea spermatidelor în spermatozoizi, fără a mai implica diviziunea celulară, ci doar citodiferențiere. Citodiferențierea constă în formarea acrozomului (care acoperă jumătate din suprafața nucleară și conține enzime necesare în penetrarea oocitului și a straturilor înconjurătoare), condensarea nucleului, rearanjarea organitelor, formarea gâtului, piesei intermediare și a cozii, înlăturarea majorității citoplasmei. Procesul de spermiogeneză este subdivizat în patru faze: faza golgiană, faza de capișon, faza acrozomală și faza de maturare.

• Faza golgiană

În faza golgiană, la nivelul RER se formează enzime hidrolitice care se vor modifica în aparatul Golgi și vor fi împachetate de către rețeaua transgolgiană în **granule preacrozomale membranare** care vor fuziona, dând naștere la **vezicule acrozomale**. Veziculele acrozomale conțin în interiorul lor enzime hidrolitice (sub formă de material electrodens – **granule acrosomale**) și devin atașate de învelișul nuclear. Concomitent, centriolii se depărtează de nucleu. Unul dintre centrioli este implicat în formarea **axonemei flagelare**. Ulterior, după începerea organizării microtubulilor, centriolii se deplasează din nou în zona adiacentă nucleului, contribuind la formarea **piesei de legătură**.

• Faza de capișon

În faza de capișon, vezicula acrozomală crește în dimensiuni, membrana ei înconjoară parțial nucleul și, consecutiv, devine **acrozom (capișon acrozomal)**.

• Faza acrozomală

În faza acrozomală celula se alungește și nucleul devine condensat. Mitocondriile își modifică poziția. Cromozomii, puternic condensați și

strâns împachetați, își diminuează volumul; consecutiv, scade volumul nuclear și se modifică morfologia nucleară. Microtubulii formează **manșeta**, o structură cu rol în alungirea spermatidei. Manșeta se dezassemblează în momentul în care citoplasma în curs de alungire ajunge la nivelul axonemei flagelare, fiind înlocuită printr-o structură inelară (**anulus**), care va marca joncțiunea dintre mijlocul cozii spermatozoidului și piesa principală.

În timpul alungirii, mitocondriile se dispun sub nucleu, organizând în jurul axonemei adiacente nucleului o structură tecală cilindrică și structurând astfel **piesa mijlocie** a cozii spermatozoidului.

În paralel, în jurul axonemei se formează nouă coloane de fibre externe dense, care se vor conecta la piesa de legătură, rezultând astfel **tunica fibroasă**.

• Faza de maturare

În **faza de maturare**, excesul de citoplasmă al spermatidelor este eliminat, sincițiul este distrus și spermatozoizii sunt eliberați din masa mare celulară. Citoplasma restantă este fagocitată de celulele Sertoli, iar spermatozoizii sunt eliberați în lumenul tubilor seminiferi (**spermiație**).

Trebuie subliniat faptul că spermatozoizii, în acest moment, sunt imobili și nu pot fertiliza un oocit. Ei devin **capacitați** (mobili și pasibili de fertilizare) doar atunci când ajung în sistemul reproductiv feminin.

2.2. OOCITOGENEZA

Pentru sexul feminin, terminologia utilizată este similară cu cea pentru sexul masculin: procesul de **gametogeneză** este cunoscut ca **oocitogeneză**, iar celulele sunt denumite **oogonii** – celulele germinative primordiale, **oocite de ordin I** – celule cu structură diploidă dicromatidică și **oocite de ordin II** – celule cu structură haploidă monocromatidică.

2.2.1. Etapa de preontogeneză

Etapa de **preontogeneză** este identică pentru sexul feminin și masculin până în săptămâna a noua i.u., când se stabilește sexul gonadal. Acest interval, denumit și "**perioadă indiferentă**", presupune formarea și migrarea gonocitelor primordiale, structurarea gonadei primitive și sexualizarea acesteia (elementele având o evoluție corticală). După sexualizarea gonadei, **gonocitele primordiale** realizează o multiplicare importantă prin **diviziune mitotică**, astfel încât în luna a cincea i.u. există, la nivelul ambelor ovare, 3-10 milioane de **oogonii** – celule germinative primordiale. Un număr extrem de important de oogonii vor suferi însă un proces de atrezie, vor degenera și vor muri. Spre deosebire de sexul masculin, la care producerea spermatogoniilor este permanentă, rezerva ovariană de oogonii este limitată.

Oogoniile care se mențin integre realizează în continuare **diviziune mitotică**, pentru a deveni, în final, **oocite de ordin I** – cu garnitură diploidă 2ADN. Astfel, foarte precoce în dezvoltare (aproximativ în luna a șaptea i.u.), în ovare există numai oocite de ordin I.

Oocitul de ordin I este o celulă mare, sferică, cu citoplasmă abundentă, fin granulară și nucleu veziculos, cu nucleol adesea evident. În ME organele celulare sunt bine reprezentate: mitocondrii grupate perinuclear (semiluna Balbiani), complex Golgi, lizozomi, precum și o structură particulară, specifică celulelor cu înalt potențial mitotic – lamele inclare, formând un ansamblu de saci membranari aliniați paralel, cu origine certă în membrana nucleară.

O particularitate pentru sexul feminin constă în faptul că în jurul fiecărui oocit de ordin I se dispun **celule foliculare** – celule cu proprietăți speciale (provenite din mezoteliul splanhnopleural al creștelor genitale), organizându-se astfel structuri specifice, denumite **foliculi ovarieni** (fig. 2.4.).

2.2.2. Etapa meiotică

Oocitele de ordin I intră în **profaza meiozei I**, după care se instalează “**primul arest meiotic**”, care durează până la pubertate. Numărul oocitelor de ordin I (similar cu numărul foliculilor ovarieni primordiali) existent la momentul instalării menarhei este de aproximativ 300.000-400.000. Din acest moment, oocitogeneza se desfășoară ciclic, implicând în paralel evoluția foliculilor ovarieni (primordiali, primari, secundari și terțiari/maturi), a căror morfologie se modifică prin citodiferențiere (fig. 2.4.).

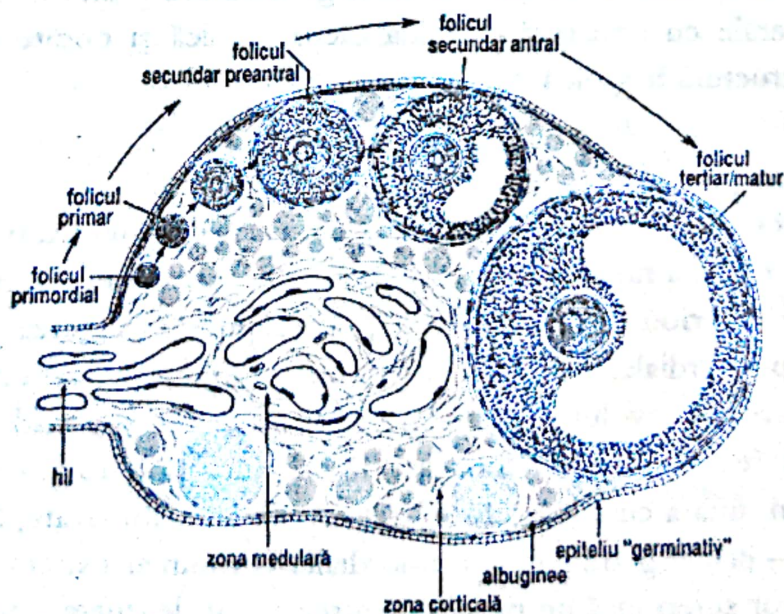


Fig. 2.4. Ovar – histoarhitectonic
– adaptare după (Poirier et al., 1997).

2.2.2.1. Elemente morfologice ale foliculilor ovarieni

- **Foliculul ovarian primordial**

Foliculul ovarian primordial (25-50 μm) conține oocitul de ordin I, înconjurat de un strat de celule foliculare aplatizate; delimitarea de stroma corticalei ovarului se face printr-o membrană bazală – membrana Slaviansky (fig. 2.5.a., fig. 2.6.).

- **Foliculul ovarian primar**

În foliculul ovarian primar, oocitul de ordin I crește în diametru, celulele foliculare devin cubice, capătă denumirea de celule granuloase, dar sunt dispuse tot pe un singur rând; la periferie se menține membrana Slaviansky (fig. 2.5.a., fig. 2.7.).

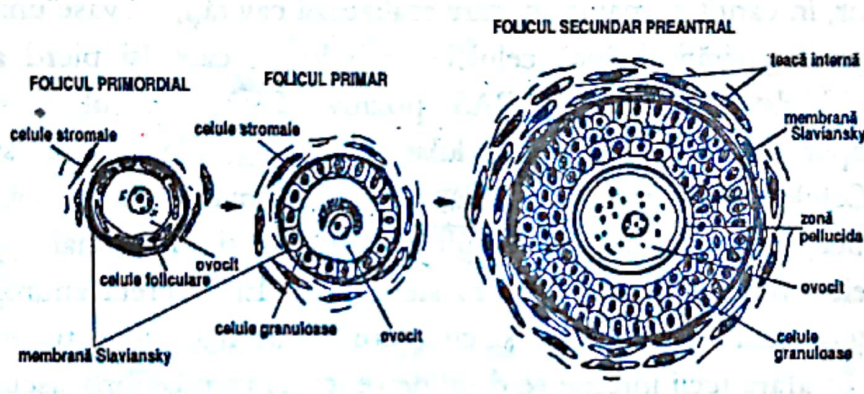


Fig. 2.5.a: Foliculi ovarieni – stadii evolutive
– adaptare după (LeLoup et al., 1993).

- **Foliculul ovarian secundar preantral**

În foliculul ovarian secundar preantral, oocitul de ordin I continuă să crească în diametru iar celulele granuloase se multiplică și se dispun pe mai multe rânduri, conferind un aspect compact (fig. 2.5.a., fig. 2.6.).

Între oocit și celulele granuloase apare o structură inelară, dintr-o substanță amorfă, bogată în glicozaminoglicani, PAS pozitivă și intens eozinofilă, numită zona pellucida. La periferie există membrana Slaviansky, în jurul căreia celulele stromale se dispun în manieră concentrică, începând să edifice tecile foliculare; celulele își mențin inițial caracterele stromale, dar pe măsură ce foliculii se dezvoltă, ele vor căpăta trăsături de celule steroidiene. În ME, oocitul de ordin I prezintă microvilozități pe exteriorul membranei celulare, mitocondriile devin mai numeroase, lamelele inelare se reduc, complexul Golgi se extinde, apar granule electrodense periferice (posibil de natură golgiană), particule lipoproteice (particule viteline, care vor furniza material nutritiv pentru dezvoltarea conceptului, responsabile de aspectul

“cremos” al citoplasmei). Primul rând de celule granuloase dispus peste oocit emite microvilozități și prelungiri citoplasmice lungi, care se vor interpătrunde cu membrana acestuia. La acest nivel, prin intervenția de tip secretor a celulelor granuloase (prin RER bine dezvoltat), dar și a oocitului (prin granulele electrodense periferice), se formează zona pellucida, cu aspect fin filamentos.

• Folliculul ovarian secundar antral

Folliculul ovarian secundar antral se caracterizează prin creșterea în dimensiuni a oocitului de ordin I, care este înconjurat de zona pellucida și de câteva rânduri de celule granuloase (fig. 2.5.b., fig. 2.7.). Celulele granuloase încep să sintetizeze lichid folicular: la început, în cantități foarte reduse, sub forma unor mici lacuri/picături (corpi Call-Exner), dispuse printre celule; ulterior, în cantități mai mari, care realizează cavități/crevase unice, apoi multiple. Aceste cavități dizlocă celulele granuloase, care își pierd aspectul compact; lichidul folicular este PAS pozitiv. La exteriorul membranei Slaviansky apare teaca internă, celulară, formată din celule stromale modificate. Celulele au formă poligonală, dimensiuni mărite, sunt încărcate de picături lipidice, prezentând trăsături ultrastructurale și funcționale specifice pentru celulele sintetizante de hormoni steroidieni. Ele secretă androgeni ce vor fi preluați de celulele granuloase și, cu ajutorul unei aromataze, transformați în estrogeni. În afara tecii interne se dispune teaca externă, fibrovasculară, cu rol de susținere și nutriție.

• Folliculul ovarian matur/terțiar/de Graaf

Folliculul ovarian matur/terțiar/de Graaf prezintă, prin creșterea cantităților de lichid folicular sintetizate și confluarea lor, o cavitate mare, unică, numită antrum (fig. 2.5.b.). Concomitent, oocitul cu dimensiuni mărite (150-200 μm), înconjurat de o masă de celule granuloase, este împins spre un pol al folliculului, devenind excentric. Restul celulelor granuloase tapetează peretele de jur-împrejurul cavității antrale, formând granuloasa parietală. Zona de celule granuloase care conține ovocitul în interior, păstrând legătura cu granuloasa parietală, este denumită cumulus oophorus/disc proliger. Oocitul este înconjurat de zona pellucida; primul rând de celule granuloase așezat peste zona pellucida capătă o dispoziție radiară, formând corona radiata. La periferie se dispun membrana Slaviansky, apoi teaca internă și teaca externă. Acest follicul ovarian este capabil de ovulație.

Ovulația implică mai multe mecanisme generale (neuro-endocrine) și locale: fenomene congestive datorate nivelelor hormonale (“pic” de hormon luteinizant), dublate de creșterea presiunii în cavitatea foliculară, scăderea

vascularizației și implicit ischemie localizată la polul superficial al foliculului, apariția de enzime litice pe suprafața peretelui foliculului, inegalitatea de creștere a peretelui folicular.

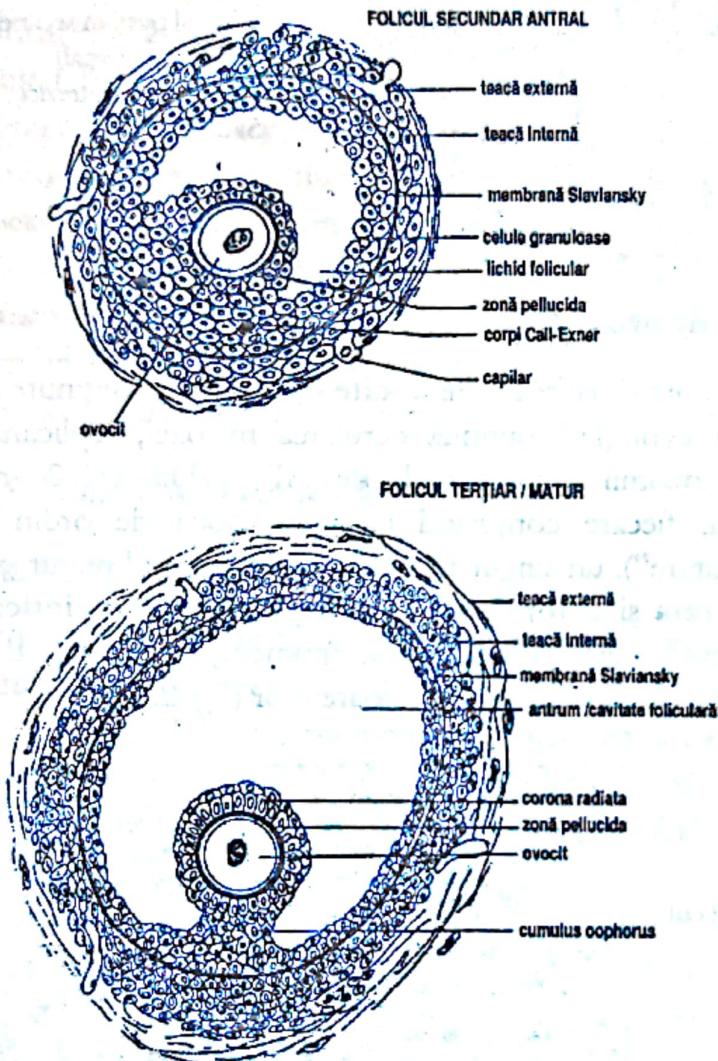
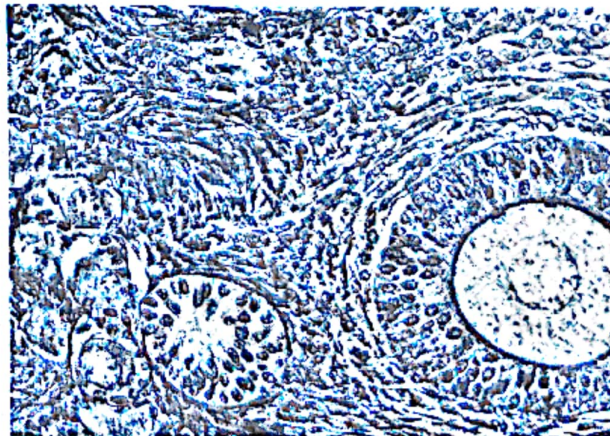


Fig. 2.5.b. Foliculi ovarieni – stadii evolutive
– adaptare după (LeLoup et al, 1993).

Fig. 2.6. Ovar – foliculi ovarieni primordiali și folicul ovarian secundar preantral (Szekely, x 400).



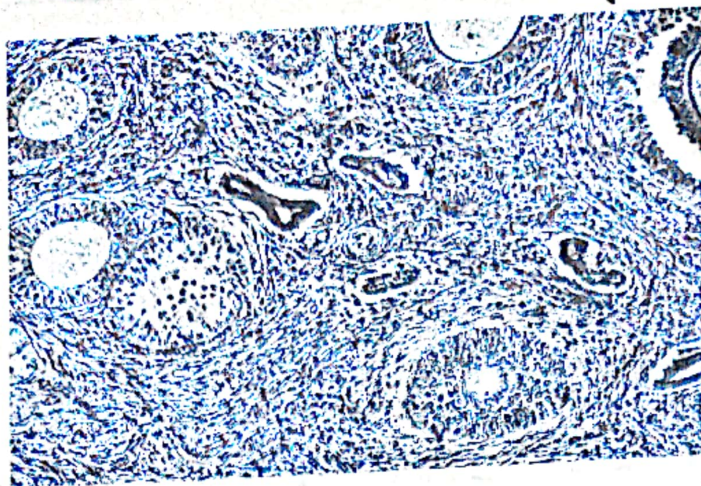
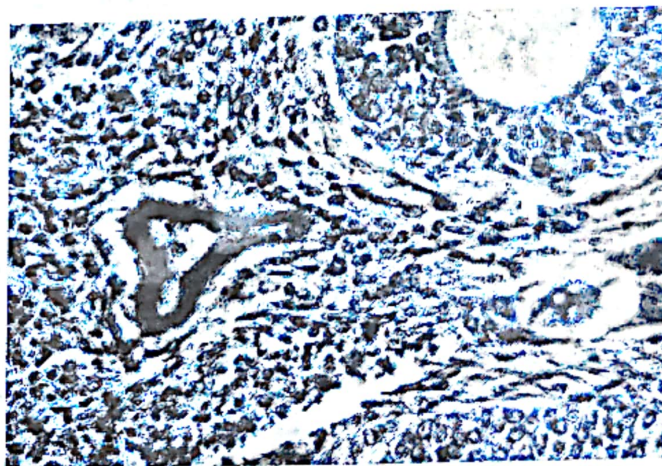


Fig. 2.7. Ovar – foliculi ovarieni primari, secundari preantrali, folicul ovarian secundar antral (vizibil parțial) și numeroși foliculi atrezici (Szekely, x 200).

2.2.2.2. Evoluția oocitului de ordin I

În fiecare lună, un număr de aproximativ 20 de oocite de ordin I, conținute în foliculi ovarieni în curs de evoluție, continuă derularea meiozei, replicând ADN-ul, înjumătățind cromozomii și filamentele de ADN. Din cei 20 de foliculi ovarieni primordiali, fiecare conținând câte un oocit de ordin I (membru al “echipei de maturare”), un singur folicul ajunge în stadiul matur și, respectiv, **un singur oocit reia și completează prima diviziune meiotică**. Restul de 19 foliculi ovarieni suferă, la un anumit moment, un proces de atrezie, iar celelalte 19 oocite de ordin I corespunzătoare mor (fig. 2.8.).

Fig. 2.8. Ovar – detaliu pentru folicul atrezic, identificabil prin structura specifică, ratatinată, a zonei pellucida restante (Szekely, x 400).



Ca urmare a reluării și completării primei diviziuni meiotice, din oocitul de ordin I rezultă două celule-fiice – **oocitul de ordin II** (haploid 1ADN) și **primul globul polar** (care degenerază).

Oocitul de ordin II este înconjurat de zona pellucida, sub care există un spațiu neregulat, clar – spațiul perivitelin, în jurul căruia persistă celule din corona radiata a foliculului matur. El intră în a doua diviziune meiotică, dar se oprește în **metafaza II**, când se produce “**al doilea arest meiotic**”. Oocitul de ordin II, expulzat în urma ovulației, este captat la nivelul trompei uterine unde rămâne aproximativ 30 de ore.

Procesul de maturare este incomplet, deoarece reluarea și completarea celei de a doua diviziuni meiotice are loc numai în cazul fertilizării, prin pătrunderea spermatozoidului prin membrana oocitului de ordin II. În urma finalizării celei de a doua diviziuni meiotice se formează două celule: oocitul definitiv și al doilea globul polar. Astfel, meioza la sexul feminin are ca rezultat formarea unui gamet care păstrează citoplasma celulară și eliminarea fragmentelor nucleare sub forma globulilor polari.

Dacă fertilizarea nu are loc în decursul celor 30 de ore, se declanșează un proces de apoptoză programat genetic și oocitul de ordin II degenerază.

Oocitogeneza implică, pentru evenimentele celulare care au loc la nivel ovarian și conduc la apariția oocitului de ordin II, existența unei coordonări hormonale hipotalamo-hipofizare. Axa hormonală hipotalamo-hipofizaro-ovariano-uterină controlează și reglează perioada de activitate reproductivă a femeii.

3. PRIMA SĂPTĂMÂNĂ

3.1. FERTILIZAREA

Fertilizarea începe când un spermatozoid penetrează un oocit de ordin II și se termină cu crearea zigotului (0,1-0,15 mm).

Procesul de fertilizare durează aproximativ 24 ore.

Un spermatozoid poate supraviețui până la 48 ore, fiind necesare aproximativ 10 ore pentru a străbate tractul genital feminin, orientându-se de la nivelul canalului vaginal, prin cervix, până în trompele uterine, unde începe fertilizarea. În partea superioară a vaginului pot intra 300.000.000 spermatozoizi, dar numai 1% - 3.000.000 ajung la nivel uterin. Deși mai mulți spermatozoizi ajung la nivelul zonei pellucida care înconjoară oocitul, un singur spermatozoid penetrează această zonă – la specia umană, fertilizarea este monospermică.

Totuși, deși a ajuns la acest nivel, spermatozoidul nu este încă în măsură să realizeze fertilizarea. Pentru aceasta, el trebuie să parcurgă etapa de capacitație și să realizeze reacția acrozomală.

Capacitația durează aproximativ 7 ore și implică eliminarea proteinelor spermatice și a învelișului glicoproteic de pe suprafața membranei plasmatică care acoperă regiunea acrozomală. Numai după capacitație, spermatozoidul (acum mobil) trece printre celulele coronei radiata (care înconjoară încă oocitul), și se cuplează cu receptorii proteici ai zona pellucida. Se declanșează o reacție enzimatică (indusă de proteinele zonei pellucida), numită reacție acrozomală. Acest eveniment durează aproximativ 20 de minute și culminează prin eliberarea unor enzime (acrozină și substanțe tip tripsină) care vor facilita penetrarea zonei pellucida și, consecutiv, stabilirea contactului dintre capul spermatozoidului și membrana plasmatică a oocitului.

Ulterior, din granulele corticale care înconjoară suprafața oocitului se vor elibera enzime lizozomale (proces denumit **reacție corticală**) care vor altera zona pellucida, împiedicând pătrunderea altor spermatozoizi, prin inactivarea receptorilor specifici.

Sintetizând, procesul de fertilizare implică: **penetrarea coronei radiata, penetrarea zonei pellucida și fuziunea dintre membranele celulare ale spermatozoidului și oocitului.**

La aproximativ 11 ore după inițierea fertilizării, în urma definitivării celei de a doua diviziuni meiotice a oocitului de ordin II, se formează **oocitul definitiv și al doilea globul polar.**

Fertilizarea este finalizată în momentul în care nucleul spermatozoidului (pronucleu masculin, cu aspect balonizat, haploid 1ADN) fuzionează cu nucleul oocitului definitiv (pronucleu feminin, cu aspect vezicular, haploid 1ADN); coada spermatozoidului se detașează și degenerază. Procesul de fuzionare este denumit **singamie**. Morfologic, pronucleul feminin nu poate fi diferențiat de pronucleul masculin. Factorul activator al acestui proces este probabil conținut la nivelul spermatozoidului, iar activarea postfuziune declanșează evenimentele moleculare și celulare din primele momente ale embriogenezei.

Prin **singamie** se formează **conceptul sau zigotul**, cu un număr diploid de cromozomi 2ADN.

Recent, specialiștii susțin ipoteza că în realitate pronucleii nu fuzionează: membranele lor dispar, are loc replicarea cantității de ADN din fiecare pronucleu și cele două grupuri de cromozomi se dispun la nivelul fusului de diviziune. Se pregătește astfel o diviziune mitotică normală. Fiecare grup de cromozomi (matern și patern) se clivează longitudinal la nivelul centromerului și are loc separarea cromatidelor, care migrează la poli opuși. Se configurează astfel un număr diploid de cromozomi, precum și o cantitate normală de ADN, pentru fiecare dintre viitoarele celule-fiice ale zigotului.

Datorită formării de la început a fusului de diviziune, se consideră că stadiul de zigot propriu-zis – cu nucleu diploid, înconjurat de o membrană nucleară proprie – nu există. Zigotul este delimitat de zona pellucida (care încă se menține), are o formă globuloasă, nucleu mare, rotund, fără nucleoli și citoplasmă abundentă, conținând RER, mitocondrii, microtubuli și microfilamente.

Astfel, prin **fertilizare** se realizează:

- **restabilirea numărului diploid de cromozomi, însă într-o nouă variantă, deoarece jumătate provin de la tată și jumătate de la mamă;**

- stabilirea sexului noului individ, un spermatozoid 22X determinând apariția unui embrion de sex feminin (44XX), iar un spermatozoid 22Y – a unui embrion de sex masculin (44XY).

Consecutiv fertilizării, se inițiază **segmentarea**.

3.2. SEGMENTAREA, PRIMA DIVIZIUNE CELULARĂ, BLASTOMERELE, DIVIZIUNEA MITOTICĂ

Zigotul începe să se segmenteze. În timp ce cromatidele pereche migrează spre doi poli opuși, apare un șanț adânc pe suprafața celulei, în plan ecuatorial, care treptat va diviza citoplasma în două părți (fig. 2.9.).

Prima diviziune celulară a zigotului este urmată de alte diviziuni, de data aceasta în planuri ecuatoriale și meridiene, care se încrucișează în unghiuri drepte; intervalul dintre diviziuni este de aproximativ 20 de ore. Fiecare diviziune mitotică formează două celule numite **blastomere**, care sunt celule multipotente (fig. 2.9.).

În cursul primelor două diviziuni, fiecare din cele două și respectiv patru blastomere identice are **valoare de concept** și poate da naștere unui **nou organism**.

Blastomerele, localizate în interiorul zonei pellucida care se menține încă, devin odată cu fiecare diviziune din ce în ce mai mici (fig. 2.9.). Până la a treia diviziune (8 celule), blastomerele formează un conglomerat aranjat relativ lax. Celulele sunt sferice, se ating ușor una pe alta, nu prezintă joncțiuni intercelulare specializate și nu există o cantitate semnificativă de matrice extracelulară. Citoplasma celulară este distribuită egal în jurul unui nucleu situat central. Deoarece cantitatea de citoplasmă inițială a zigotului este distribuită aproape egal între blastomerele-fiice rezultate, deși numărul de celule crește, masa totală scade ușor. Procesul de diviziune nu este complet sincronizat și, datorită unei întârzieri în definitivarea citokinezei, blastomerele-fiice pot menține o legătură citoplasmatică pe durata ciclului celular imediat următor.

Cea de a treia diviziune și formarea de 8 blastomere este momentul în care **genomul conceptului** devine **manifest** și precia modul de dezvoltare al viitorului organism.

Blastomerele se apropie mai mult una de alta, realizând o structură mult mai compactă, ca o "minge" celulară. Celulele se turtesc una de alta, iar menținerea lor în contact se face ca urmare a dezvoltării de joncțiuni strânse, focale, și joncțiuni gap. Procesul poartă denumirea de **compactare**. Consecutiv, se separă **celule interne** (care au capacitate crescută de comunicare datorită joncțiunilor gap dintre ele) și **celule externe**. În acest moment, blastomerele își modifică morfologia: citoplasma se distribuie într-o modalitate înalt asimetrică, nucleii migrează înspre centrul embrionului în

dezvoltare, microvili de suprafață se redistribuie și rețeaua subjacentă de microfilamente și microtubuli se orientează către suprafața celulară nou expusă, iar endozomii se dispun sub această rețea. Astfel, zigotul constituit din 8 blastomere are aspectul unui chist primitiv proto-epitelial, celulele fiind polarizate: suprafața apicală devine orientată către exterior, iar suprafața laterobazală, spre interior.

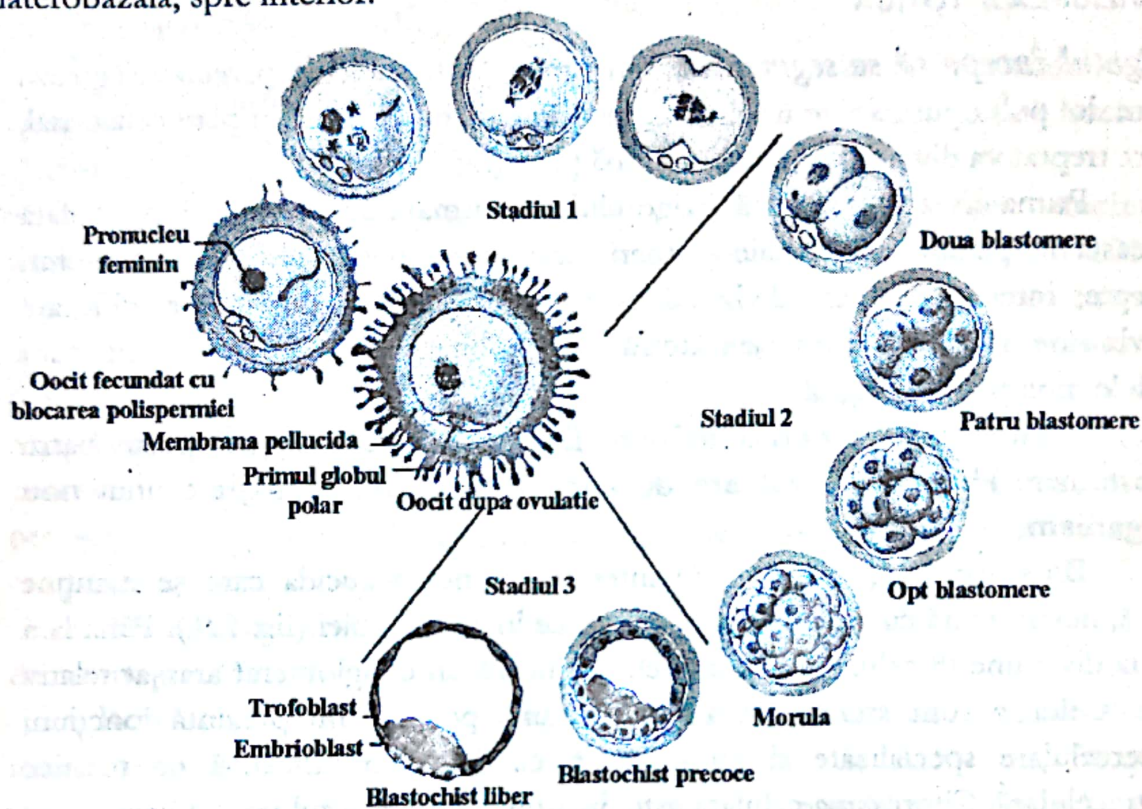


Fig. 2.9. Procesul de segmentare și formarea blastochistului
– adaptare după (Drews, 1998).

Când diviziunea celulară a generat aproximativ 16 celule, zigotul devine morulă (0,1-0,2 mm), structură care părăsește trompa uterină și intră în cavitatea uterină, la 3-4 zile după fertilizare (aproximativ 72 ore) (fig. 2.9.). Dimensiunile morulei sunt aceleași cu ale zigotului.

Conform datelor recente din literatura de specialitate, diviziunea celulelor compactizate, având loc în planuri diferite, generează diversitate celulară. Când o celulă polarizată se divide, ea păstrează elemente semnificative ale organizării sale polare, iar celulele-fiice moștenesc anumite zone de citoplasmă și de membrană plasmatică (inclusiv specializările acesteia). Aceste zone sunt denumite domenii citocorticale. Dacă diviziunea celulară are loc în plan ecuatorial (transversal), celula-fiică situată deasupra axului de diviziune menține tot citocortexul apical și parțial citocortexul bazolateral și este polarizată, iar celula plasată sub axul de diviziune moștenește numai citocortexul bazolateral

și este nepolarizată. Dacă diviziunea are loc în plan meridian (longitudinal), se formează două celule-fiice identice, ambele polarizate. Datorită celor două modalități de diviziune, la nivelul morulei sunt generate două populații celulare, diferite ca fenotip (polarizate, nepolarizate) și ca localizare (superficiale – spre exterior, profunde – spre interior).

Celulele dispuse către interior, către centrul morulei, nepolarizate, formează masa celulară internă. Celulele localizate spre exterior, polarizate, constituie masa celulară externă.

3.3. FORMAREA BLASTOCHISTULUI

La nivelul morulei, diviziunea celulară continuă.

Celulele externe polarizate dezvoltă un fenotip epitelial, accentuându-și elementele de polarizare și organizând joncțiuni intercelulare tipice (strânse, desmozomi). Celulele interne nepolarizate își mențin organizarea simetrică.

Pentru formarea zigotului cu 32 de blastomere, parte din celulele polarizate se divid. Din nou, conform aceluiași model, vor rezulta celule-fiice polarizate (care vor păstra poziția la nivelul masei celulare externe) și celule nepolarizate (care vor intra în cadrul masei celulare interne). Celulele masei celulare externe, dispuse periferic, sunt celule relativ mici, cuboidale, cu citoplasmă bazofilă și nucleu mic, central, rotund și hiperchrom; ele se numesc **celule trofoblastice**. Celulele masei celulare interne sunt mai mari, cu citoplasmă clară, abundentă și nucleu central, rotund sau ovoid, eucromatic; ele se numesc **celule embrioblastice**.

După formarea a 32 de blastomere, celulele trofoblastice își continuă diferențierea într-un epiteliu funcțional, denumit și trofoderm. Aceste celule realizează un transport vectorial de fluid, orientat de la nivel apical la nivel bazal. Fluidul se acumulează, generând o cavitate centrală – denumită **blastocel**, care transformă “mingea” celulară într-o sferă, denumită **blastochist** (fig. 2.9.). Deoarece zona pellucida este încă prezentă, dimensiunile zigotului se mențin constante (0,1-0,2 mm). În acest moment, diferențierea celulelor masei celulare externe și, respectiv, interne, este completă, și celulele trofoblastice nu se mai divid diferențiativ.

Datorită formării blastocelului, masa celulară internă este împinsă la un pol, iar celulele sale se vor dispune ca o mică aglomerare orientată înspre interiorul cavității, formând în ansamblu o structură denumită **embrioblast** (fig. 2.9.). *Embrioblastul constituie punctul de pornire în dezvoltarea embrionului propriu-zis.*

După structurarea completă a blastochistului, trofodermul va fi denumit **trofoblast** (fig. 2.9.).

Trofoblastul prezintă două zone: **polară**, în raport cu embrioblastul (masa celulară internă) și **murală**, care delimitează blastocelul. *Trofoblastul este responsabil de formarea ulterioară a placentei.*

Conform datelor din literatura de specialitate, la aproximativ 4 zile postovulator blastochistul este format din **107 blastomere**, care au următoarea repartitie: 69 realizează **trofoblastul mural**, 30 – **trofoblastul polar** iar 8 – masa celulară internă sau **embrioblastul**.

Cele 8 blastomere care formează embrioblastul sunt dispuse, la rândul lor, în două straturi: un **strat extern**, în raport cu trofoblastul polar, denumit **epiblast (ectoblast)**, din care vor rezulta celule embrionare; un **strat intern**, în raport cu blastocelul, numit **hipoblast (endoblast)**, care are o evoluție extra-embrionară.

4. SĂPTĂMÂNA A DOUA

4.1. DEBUTUL IMPLANTĂRII

Blastochistul se eliberează de zona pellucida delimitantă în jurul zilei 6 postfertilizare, pe măsura pătrunderii sale în cavitatea uterină. *Locul ideal de implantare este peretele posterior al cavității uterine.*

Celulele trofoblastice vin în contact direct cu endometrul (fig. 2.10.). Ele proliferază rapid, formând două aranjamente celulare distincte:

- **intern**, un conglomerat de celule cubice individualizate, active mitotic, denumit **citotrofoblast**; acestea formează trofoblastul polar și trofoblastul mural;
- **extern**, o masă citoplasmatică multinucleată, de celule compacte, inactive mitotic, denumit **sincițiotrofoblast**; inițial, sincițiotrofoblastul se formează în zone situate lângă masa celulară internă, adiacent trofoblastului polar, imediat după stabilirea contactului dintre blastochist și endometru.

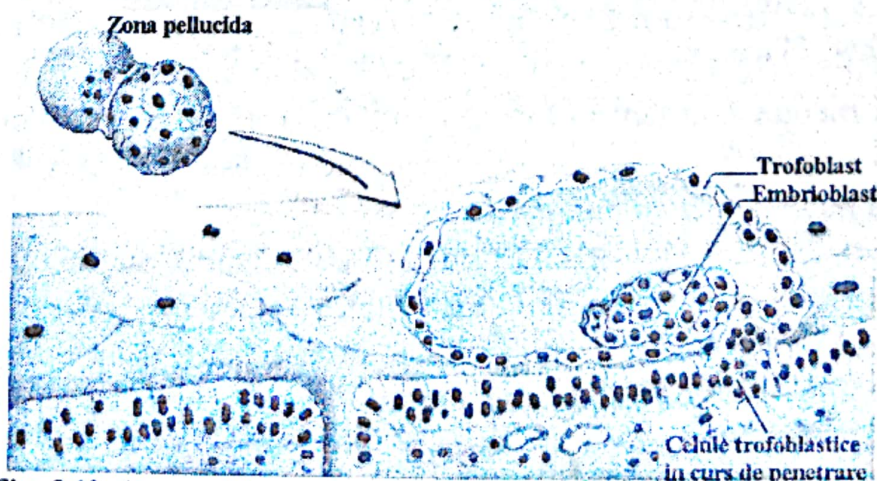


Fig. 2.10. Atașarea blastochistului la mucoasa uterină; debutul implantării
- adaptare după (Drews, 1998).

Sincițiotrofoblastul se implică direct în penetrarea epiteliului endometrial. Prelungiri ale sincițiotrofoblastului au capacitatea de a desface joncțiunile dintre celulele epiteliului de suprafață, fără distrugerea lor și fără lezarea membranelor celulare. Se pare că, mai degrabă, se formează joncțiuni comune între celulele sincițiotrofoblastului și celulele epiteliale.

De asemenea, de la nivelul blastochistului se secretă enzime proteolitice care intervin în erodarea epiteliului de suprafață. Se formează astfel un loc de implantare. Concomitent, endometrul facilitează acțiunea proteolitică enzimatică, iar celulele trofoblastice stimulează transformarea celulelor de tip stelat ale corionului citogen endometrial în celule globuloase – celule deciduale, palide datorită încărcării citoplasmice cu glicogen (care va avea rol de nutriție a embrionului în dezvoltare).

Într-un proces ciclic de stimulare hormonală, la nivelul ovarului este indusă continuarea sintezei de progesteron, în timp de gonadotrofina corionică umană este eliberată de către trofoblastul blastochistului. La nivelul locului de implantare, glandele endometriale se măresc și apare un număr foarte mare de capilare de neoformație care devin funcționale, fiind extrem de importante pentru continuarea sarcinii. Astfel, implantarea este rezultatul acțiunii comune a trofoblastului și a endometrului.

4.2. DEFINITIVAREA IMPLANTĂRII, ÎNCEPUTUL SISTEMULUI CIRCULATOR PLACENTAR

Pe măsură ce blastochistul pătrunde din ce în ce mai adânc în endometru, citotrofoblastul proliferază în continuare, celulele nou rezultate adăugându-se sincițiotrofoblastului.

Sincițiotrofoblastul începe să se formeze și peste citotrofoblastul mural; la acest nivel, însă, sincițiotrofoblastul nu ajunge niciodată la grosimea pe care o are peste polul embrionar (peste citotrofoblastul polar). În urma creșterii numărului de celule sincițiotrofoblastice, ele formează vacuole care se vor uni, constituind spații mari labirintice, numite lacune. Creșterea continuă a sincițiotrofoblastului erodează endometrul. Acest proces permite penetrarea adâncă a blastochistului în peretele endometrial. În paralel, epiteliul de suprafață se reface, astfel încât în ziua 11 postfertilizare locul de implantare este sigilat (fig. 2.11.).

Procesul de dezvoltare continuă. Se formează, din trofoblast și endometru, **placenta**. Masa celulară internă – **embrioblastul** se divide, rezultând un **disc germinativ bilaminar**, din cadrul căruia **stratul superior** va deveni **embrionul** și **cavitatea amniotică**, iar **stratul inferior** – **vezicula ombilicală**. Vezicula ombilicală primitivă și amniosul sunt **anexe embrionare** importante (fig. 2.11.).

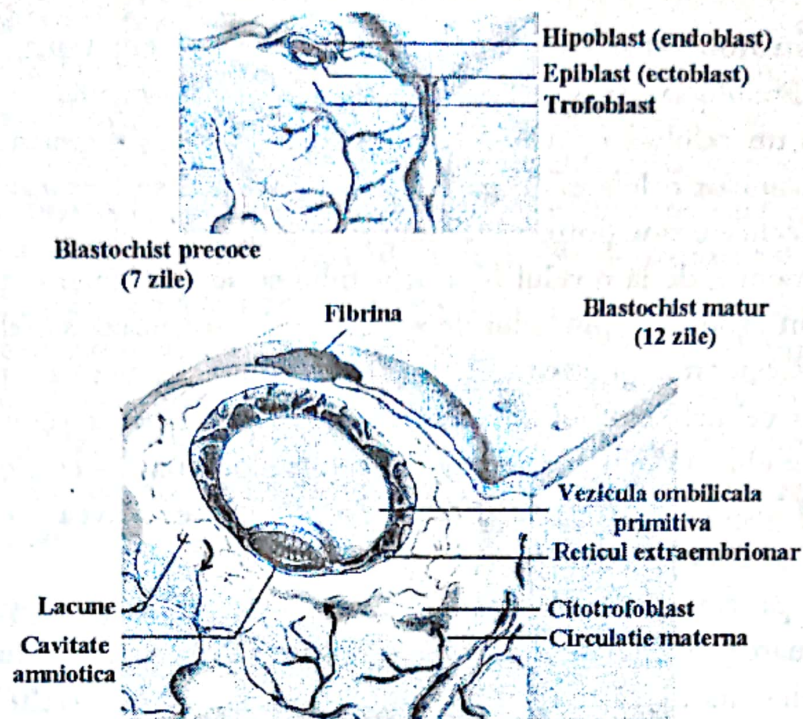


Fig. 2.11. Evoluția procesului de implantare a blastochistului
– adaptare după (Drews, 1998).

Erodarea endometrului înalt vascularizat de către sinciotrofoblast determină afectarea vasele sanguine materne din endometru, în principal prin erodarea tapetării endoteliale a capilarelor. Aceste capilare, congestionate și dilatate, se numesc sinusoidale. Lacunele sinciotrofoblastului devin continue cu sinusoidalele, iar sângele matern intră în sistemul lacunar. Astfel, sângele matern este sursa de nutriție pentru embrionul în dezvoltare.

Pe măsură ce trofoblastul erodează din ce în ce mai multe sinusoidale, sângele matern începe să curgă prin sistemul trofoblastic, stabilind astfel circulația utero-placentară.

Celulele endometrului devin poliedrice și se încarcă din ce în ce mai mult cu glicogen și lipide, spațiile intercelulare sunt imbibate cu substanțe extravazate, iar aspectul general este edematos. Aceste modificări, cunoscute ca **reacție deciduală**, sunt limitate la început la aria adiacentă implantării, pentru ca apoi să apară în întreg endometrul.

Celulele embrioblastului (masa celulară internă) proliferază și se diferențiază în două straturi:

- un strat extern – epiblastul (ectoblastul), format din celule prismatice înalte;
- un strat intern – hipoblastul (endoblastul), format din celule cuboidale joase.

Cele două straturi formează o structură cu aspect de disc plat, numit **disc germinativ** (embrionar) **bilaminar** (fig. 2.12.).

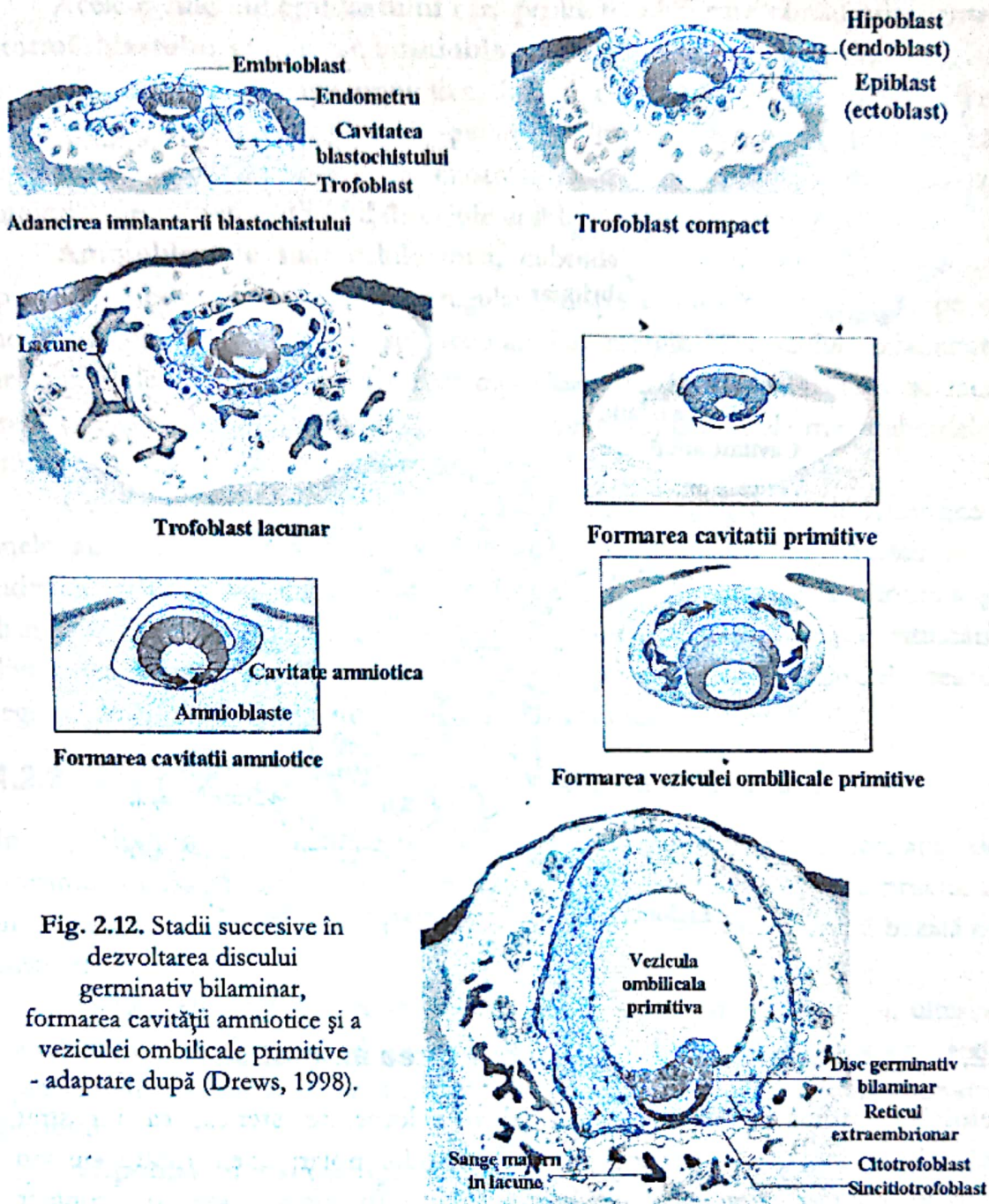


Fig. 2.12. Stadii succesive în dezvoltarea discului germinativ bilaminar, formarea cavității amniotice și a veziculei ombilicale primitive - adaptare după (Drews, 1998).

În acest moment, se conturează viitoarea delimitare periferică a embrionului într-o arie embrionară și o arie extra-embrionară, reprezentată de joncțiunea epiblastică-hipoblastică (ectoblastică-endoblastică), între care există o **intersecție activă**. Din această intersecție activă, din marginea epiblastică proliferază amnioblastele care vor delimita cavitata amniotică, iar din marginea hipoblastică proliferază celule turtite, dispuse pe fața profundă a citotrofoblastului, care vor forma membrana Heuser și vor delimita vezicula ombilicală primitivă (fig. 2.12., fig. 2.13.).

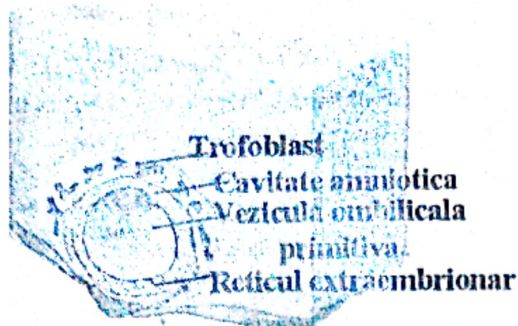
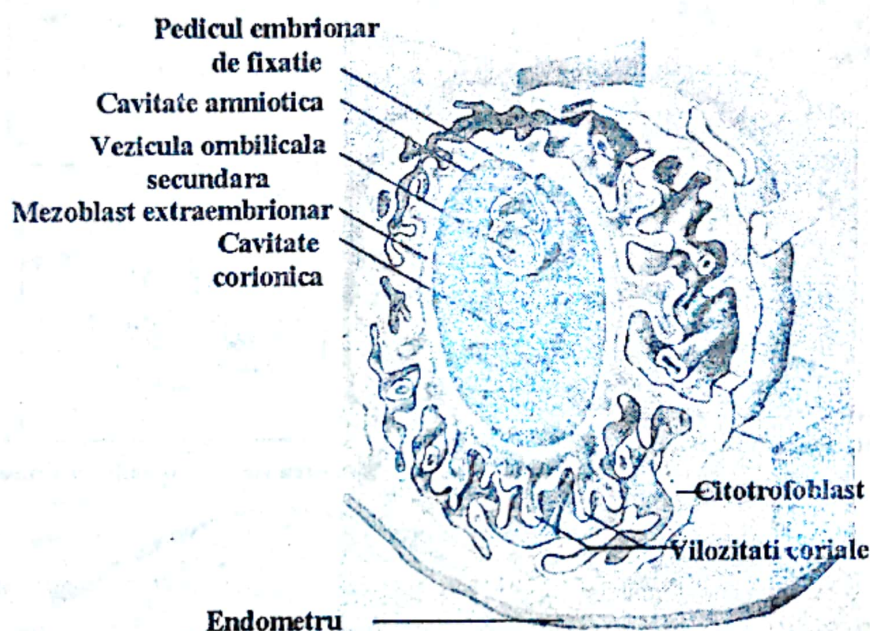


Fig. 2.13. Evoluția structurilor embrionare și extra-embionare
– adaptare după (Drews, 1998).



4.2.1. Epiblastul (ectoblastul) și cavitatea amniotică

Celulele epiblastice realizează inițial o aglomerare sferică, ca un strat multicelular, localizată adiacent citotrofoblastului polar; unele dintre ele vin chiar în contact direct cu celulele acestuia. În afara zonei de contact citotrofoblastic există o membrană bazală continuă, care marchează delimitarea epiblastului. Celulele sunt polarizate, iar citoplasma conține supranuclear numeroase organele celulare. Maniera de dispunere este radială, iar în centrul stratului epiblastic celulele sunt solidarizate prin joncțiuni.

În cadrul stratului epiblastic se diferențiază două compartimente celulare. Celulele epiblastice adiacente hipoblastului devin prismatice înalte, comparativ cu cele adiacente citotrofoblastului. Acest fapt cauzează aplatizarea sferei epiblastice, care devine lenticulară, și migrarea centrului către trofoblastul polar. Ulterior, o mică cavitate apare în interiorul epiblastului; ea se lărgeste prin acumularea de fluid amniotic, devenind cavitate amniotică (fig.2.12., fig.2.13.).

Acele celule ale epiblastului care proliferază și care rămân adiacente citotrofoblastului se numesc **amnioblaste**; împreună cu o parte din epiblast formează plafonul cavității amniotice. Restul celulelor epiblastice, adiacente hipoblastului, formează planșeul cavității amniotice. Amnioblastele separă complet cavitatea amniotică de citotrofoblast. Demarcația dintre celulele amniotice propriu-zise și restul de celule epiblastice definitive este clară.

Amnioblastele sunt celule mici, cuboidale, cu complexe joncționale apicale scurte și microvilozități neregulate, dispuse într-un singur strat pe o membrană bazală continuă subjacentă. La marginile discului bilaminar, amnioblastele sunt în contact direct cu celulele epiblastice. Trecerea se face gradat, de la celulele cilindrice înalte (ale epiblastului) la celulele mici cuboidale, prin câteva celule de mărime intermediară.

Celulele epiblastice sunt celule cilindrice, aranjate pseudostratificat; unele au microvilozități, altele – mai frecvent un singur cil; nucleii sunt indentați și nucleolii mari. Celulele stau pe o membrană bazală continuă și distinctă, care le separă de hipoblast. În cadrul acestei pseudostratificări, diviziunea celulară tinde să aibe loc lângă suprafața apicală și astfel această regiune devine mai aglomerată celular decât regiunea bazală.

4.2.2. Hipoblastul (endoblastul) și vezicula ombilicală

Inițial, **hipoblastul** este constituit din celule pavimentoase polarizate; ele prezintă complexe joncționale apicale și microvilozități apicale, care proemină în cavitatea blastochistului. Nu există, pentru hipoblast, o membrană bazală de susținere (fig. 2.12.).

Dacă la început hipoblastul este localizat subjacent epiblastului, ulterior (la începutul implantării) el se extinde lateral și în jos față de marginile epiblastului, diferențiindu-se două zone: **hipoblastul visceral** și **hipoblastul parietal**.

Hipoblastul visceral menține contactul cu lamina bazală a epiblastului, fiind localizat subjacent acestuia. Lipsa unei membrane bazale proprii, însă, face ca distanța dintre polul bazal al celulelor și epiblast să fie variabilă. Este format dintr-un singur strat de celule cubice, polarizate: polul apical, orientat spre cavitatea blastochistului, este uniform; zona laterobazală este neregulată, prezentând interdigitații și expansiuni care se interpătrund unele cu altele, în spațiul intercelular.

Hipoblastul parietal (hipoblastul extra-embrionar, endodermul extra-embrionic tardiv sau membrana exocelomică Heuser) este format dintr-un singur strat de celule pavimentoase care proliferază, extinzându-se pe cea mai mare parte a blastochistului, cu orientare spre polul anembrionar. Ele

tapetează fosta cavitate a blastochistului, care constituie acum **vezicula ombilicală primitivă** (cavitatea exocelomică).

4.2.3. Formarea reticulului extra-embrionar (magma reticulata)

Concomitent se dezvoltă și **structurile extra-embrionare**, care vor asigura susținerea și nutriția embrionului.

Embrionul este învelit de **citotrofoblast** și **sincițiotrofoblast** (fig. 2.13.). Grosimea acestora este maximă la nivelul polului embrionar, scade în zonele laterale și devine foarte redusă la polul opus.

Sincițiotrofoblastul continuă invadarea endometrului, erodează pereții vasculari și devine incorporat în vasele maternelor, conținând numeroase lacune cu sânge matern. Se realizează astfel un **sistem circulator primitiv** cu schimburi bazate pe difuziune și osmoză. Inițial celulele hipoblastului parietal sunt în contact cu celulele citotrofoblastului mural, stabilind cu acestea joncțiuni comune (gap).

După formarea veziculei ombilicale primitive, un strat gros, ca o rețea laxă de material acelular, denumit **reticul extra-embrionar (magma reticulata)** este elaborat între hipoblastul parietal și citotrofoblast (fig. 2.13.). *Această zonă reprezintă viitorul spațiu de creștere pentru embrion.*

Deși acest reticul extra-embrionar conține unele celule de origine hipoblastică, în mod cert există și o populație celulară distinctă formată din **celule mezodermice extra-embrionare**. Originea acestei populații este disputată, existând argumente științifice care susțin implicarea fie a epiblastului, fie a hipoblastului parietal, fie a trofoblastului. De asemenea, nu este clarificată modalitatea în care celulele ajung să formeze cele două straturi de tapetare a unei viitoare cavități – **cavitatea corionică (celomul extra-embrionar)**, care se va forma între vezicula ombilicală și citotrofoblast (fig. 2.13.).

Date recente din literatura de specialitate susțin că celulele mezodermice extra-embrionare provin din extremitatea caudală a epiblastului, de unde invadează rapid reticulul extra-embrionar (ziua 11-12 i.u.), formând cele două straturi de tapetare a cavității corionice anterior menționate: unul pe suprafața externă a hipoblastului parietal, altul pe suprafața internă a citotrofoblastului (ziua 12 i.u.).

Alte teorii pledează pentru originea celulelor mezodermice extra-embrionare la nivelul hipoblastului parietal sau în citotrofoblast, prin separarea în două straturi, migrarea și poziționarea ulterioară a acestora.

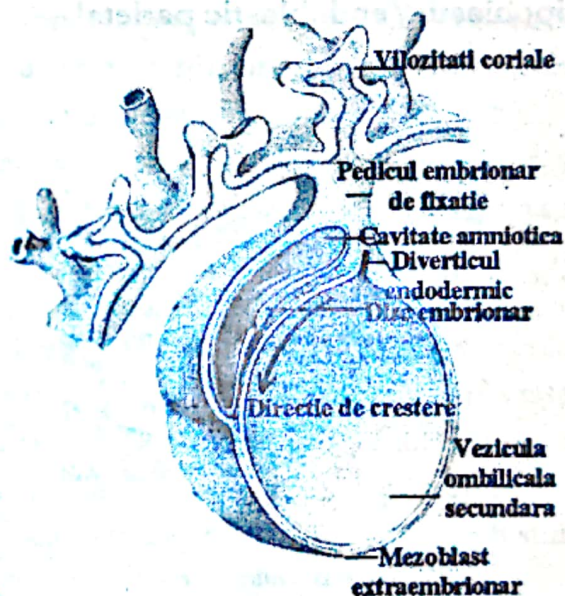
Teritoriul mezoblastului extra-embrionar dintre citotrofoblast și cavitatea amniotică constituie **somatopleura extra-embrionară**, iar cel dintre citotrofoblast și vezicula ombilicală primitivă – **splanhnopleura extra-embrionară**.

Somatopleura și splanhnopleura sunt continue la nivelul zonei de joncțiune a discului embrionar bilaminar, acolo unde pereții cavității amniotice și a veziculei ombilicale converg.

Modalitatea de apariție a **cavității corionice** este și ea controversată. O teorie larg acceptată susține că reticulul extra-embriionar (delimitat între cele două straturi de celule mezodermice extra-embrionare) degenerază, fiind înlocuit prin apariția unor spații cavitare largi (cavități celomice), conținând fluid, care se unesc organizând un nou spațiu – **cavitatea corionică**.

În timp, somatopleura și splanhnopleura își pierd caracterul unicelular, capătă trăsături de țesut conjunctiv și avansează către convexitatea cavității amniotice, unde rămân continue cu trofoblastul, formând **pediculul embrionar de fixație** (tija conectantă) (fig. 2.14.).

Fig. 2.14. Pediculul embrionar de fixație
– adaptare după (Drews, 1998)



Ulterior, cavitatea corionică înconjoară nu numai vezicula ombilicală primitivă, ci și cavitatea amniotică, excepție făcând zona în care discul bilaminar este conectat de citotrofoblast, prin pediculul de fixație. În acest moment embrionul pierde contactul direct cu trofoblastul, singura cale de acces către embrion fiind pediculul de fixație.

Evoluția **mezodermului extra-embriionar** urmează două direcții, indicând astfel o posibilă origine multiplă. De la acest nivel se formează **mezoblastul extra-embriionar** și **țesutul angioblastic**.

Mezoblastul extra-embriionar este format dintr-un strat de tip mezotelu și un strat de celule mezenchimale, iar țesutul angioblastic conține endoteli extra-embrionare și celule sanguine.

La sfârșitul săptămânii a doua embrionul prezintă două elemente morfologice importante pentru evoluția următoare:

- o polarizare craniocaudală, cu apariția unei extremități cefalice (zona membranei orofaringiene) și a unei extremități caudale (zona membranei cloacale), la capetele tubului digestiv;
- o simetrie bilaterală, definită față de linia primitivă (îngroșarea epiblastului, reprezentând o multiplicare a straturilor celulare) care se termină cu o extremitate evazată – nodul Hensen (aglomerare de celule), în centrul căruia există o zonă deprimată – fosa primitivă.

5. SĂPTĂMÂNA A TREIA

În acest moment, produsul de concepție are o organizare complexă.

În interior există embrionul propriu-zis, format din: strat epiblastic/ectoblastic (din care vor rezulta structurile embrionare), strat amnioblastic, strat hipoblastic/endoblastic visceral și strat hipoblastic/endoblastic parietal.

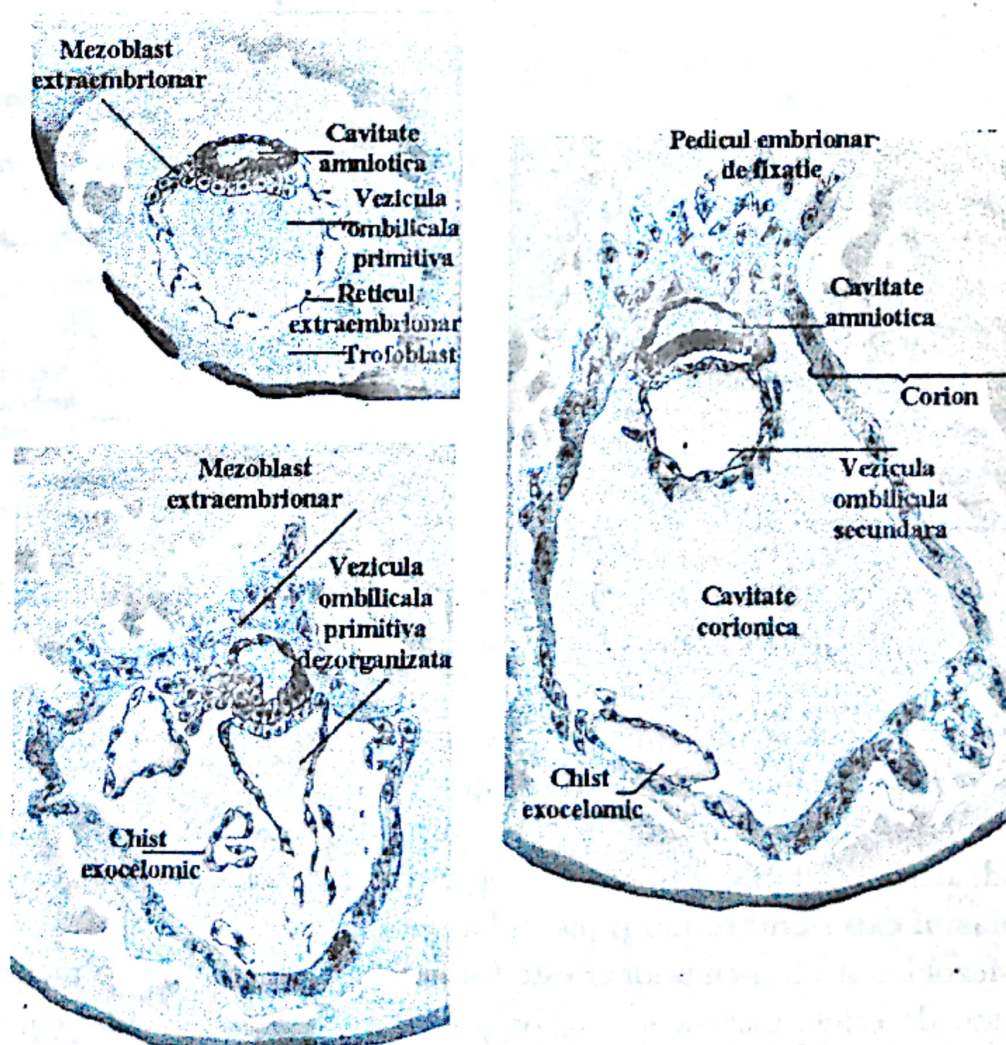


Fig. 2.15. Modificări la nivelul mezoblastului extra-embriionar, formarea veziculei ombilicale secundare și a cavității corionice – adaptare după (Drews, 1998).

Celulele amnioblastice sunt separate de citotrofoblastul suprajacent prin intermediul **mezoblastului extra-embriionar**, cu care vin în contact direct; între celulele amnioblastice și celulele epiblastice există **cavitatea amniotică**; stratul hipoblastic visceral și parietal delimitează **vezicula ombilicală primitivă** (fig. 2.15.).

5.1. EVOLUȚIA STRUCTURILOR EXTRA-EMBRIONARE

În acest interval **hipoblastul** proliferază, iar celulele nou formate migrează de-a lungul hipoblastului parietal, în vezicula ombilicală primitivă, și formează o nouă cavitate în interiorul acestuia – **vezicula ombilicală secundară/definitivă** (fig. 2.15.). Această veziculă ombilicală secundară poate conține parte din hipoblastul parietal original în peretele său, dar este mult mai mică comparativ cu vezicula ombilicală primitivă.

Zona de mezoblast embrionar transformată prin unirea cavităților celomice formează **cavitatea corionică (celomul extra-embriionar)**, care înconjoară aproape tot produsul de concepție, cu excepția pediculului de fixație (fig. 2. 15.).

Pediculul de fixație este format din țesut mezoblastic embrionar și reprezintă singura arie în care acest țesut pătrunde în interiorul cavității corionice (fig. 2.15.). Odată cu dezvoltarea vaselor de sânge, acest pedicul va deveni cordonul ombilical.

În timpul formării veziculei ombilicale secundare, în interiorul veziculei ombilicale primitive (cavității exocelomice) teritorii importante sunt afectate. Astfel, vezicula ombilicală scade în dimensiuni, rezultând o acumulare a unui amestec de elemente nutritive și elemente de dezasimilație, și poate elimina **chisturi celomice** în interiorul celomului extra-embriionar; aceste chisturi dispar în timp (fig. 2.15.).

Cavitatea corionică (celomul extra-embriionar) conține o matrice extracelulară difuză și celule mezenchimale extra-embrionare. Acestea se vor atașa de vezicula ombilicală secundară și de cavitatea amniotică, formând un strat de mezenchim extra-embriionar tapetat de mezoteliu. O altă zonă de mezenchim extra-embriionar tapetat de mezoteliu delimitează interiorul citotrofoblastului și este denumită **placă corionică**.

Dinspre exterior spre interior sunt structurate: **sincițiotrofoblastul** cu structură labirintică, **citotrofoblastul mural** și **mezoblastul extra-embriionar**, toate aceste trei straturi constituind **corionul**.

Celulele citotrofoblastului proliferază local și penetrează în sincițiotrofoblast, formând coloane de celule citotrofoblastice înconjurată de sincițiotrofoblast. Aceste coloane (expansiuni digitiforme ale placentei în formare) se numesc **vilozități coriale primare** și au rol în ancorarea embrionului (0,2 mm) de uter (fig. 2.16.).

În acest stadiu începe formarea sângelui și a vaselor sanguine ale embrionului. Sistemul sanguin apare la început în aria placentei în formare, în timp ce vezicula ombilicală secundară începe să producă celule sanguine hematopoetice sau anucleate.

Celulele mezodermale penetrează miezul vilozităților primare și cresc cu orientare către decidua maternă. Structurile nou formate sunt **vilozitățile secundare**. Până la sfârșitul săptămânii a treia i.u. (ziua 21 i.u.) celulele mezodermale din miezul vilozităților încep să se diferențieze în celule sanguine și în mici vase sanguine, formând astfel sistemul capilar al vilozităților. Vilozitățile astfel formate se numesc **vilozități terțiare** sau **vilozități placentare definitive**.

În cadrul procesului de **angiogeneză**, capilarele din vilozitățile terțiare iau contact cu capilarele care se dezvoltă în mezodermul plăcii corionice și din pediculul de fixație care, la rândul lor, stabilesc contact cu sistemul circulator intra-embriionar, conectând astfel placenta și embrionul.

Astfel, când inima începe să bată (în săptămâna a patra i.u.), sistemul vilozităților este gata să asigure nutriția și oxigenarea embrionului.

Între timp celulele citotrofoblastice din vilozități penetrează progresiv în sincitiotrofoblastul suprajacent până ce ajung la nivelul endometrial. Ele stabilesc contacte cu extensiile similare ale tulpinilor vilozităților adiacente și formează astfel o carcasă subțire externă, citotrofoblastică. Această carcasă înconjoară gradat întregul trofoblast și atașează ferm sacul corionic în țesutul endometrial.

Vilozitățile care se extind de la placa corială la decidua bazală (placa deciduală) se numesc **vilozități de ancorare** sau **stem**. Cele care se ramifică de pe părțile laterale ale vilozităților de ancorare reprezintă **vilozități terminale** sau **libere**; prin intermediul lor va avea loc schimbul de substanțe.

În paralel, cavitatea corionică se mărește și până în ziua 19-20 i.u. embrionul este atașat de carcasa trofoblastică numai prin pediculul de fixație îngust. Pediculul de fixație se va transforma ulterior în **cordoanul ombilical** – legătura dintre placenta și embrion.

5.2. EVOLUȚIA DISCULUI EMBRIONAR

Evenimentele principale din timpul săptămânii a treia i.u. sunt:

- formarea mezoblastului intra-embriionar;
- formarea neuroectoblastului (placa cerebrală și placa spinală);
- formarea gonocitelor primordiale;
- angiogeneza primară.

5.2.1. Formarea mezoblastului intra-embriionar

5.2.1.1. Rolul liniei primitive

Reamintim că, în regiunea caudală a discului germinativ bilaminar, de-a lungul liniei mediene a epiblastului, apare o linie îngustă de celule, numită **linia primitivă** (fig. 2.16., fig. 2.17.). *Această linie primitivă reprezintă viitoarea axă a embrionului și marchează sediul viitorului schelet axial.*

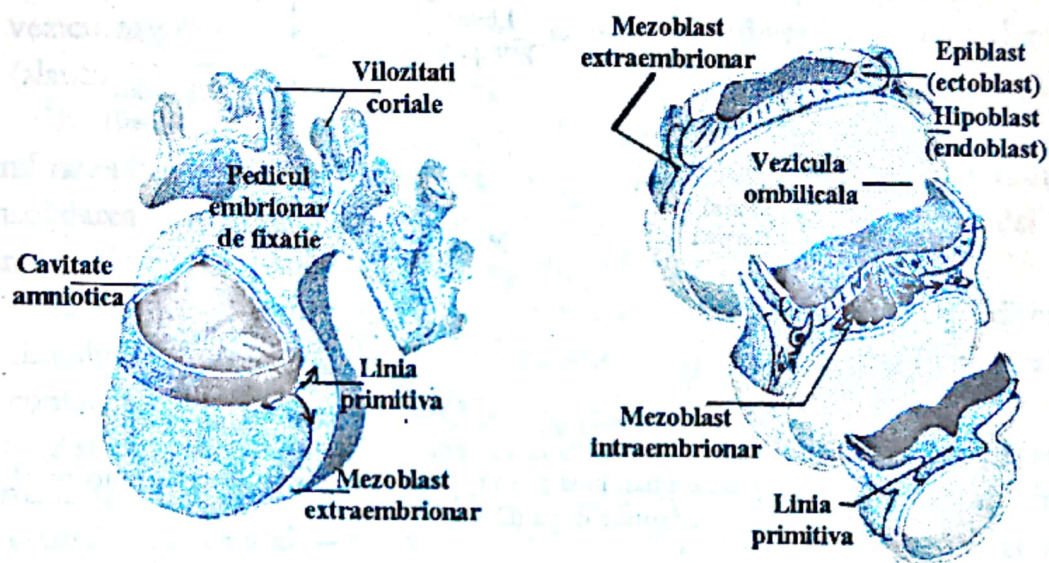


Fig. 2.16. Poziționarea liniei primitive în raport cu structurile embrionare și extra-embrionare – adaptare după (Drews, 1998).

Evoluția discului embrionar constituie un proces caracterizat prin modificări morfologice macroscopice importante și rearanjamente complexe ale populațiilor celulare, prin intermediul liniei primitive, rezultând în final cele **trei straturi** ale embrionului: **ectodermul**, **mezodermul** și **endodermul** (fig. 2.17.).

➤ În evoluție:

Principalele elemente structurale care rezultă din cele trei straturi sunt următoarele:

- din **ectoderm** – pielea, unghiile, părul, cristalinul, epiteliul urechii externe și interne, nasul, sinusurile, gura, anusul, smalțul, epifiza, glanda mamară, sistemul nervos;
- din **mezoderm** – mușchii, oasele, țesutul limfoid, splina, celulele sanguine, inima, plămânii, sistemul excretor și sistemul reproducător;
- din **endoderm** – pleura, limba, amigdalele, uretra și glandele asociate, vezica urinară, tractul digestiv.

Linia primitivă este inițial vag definită. Ea se va organiza apoi ca un șanț îngust, care prezintă de o parte și de alta arii de țesut ușor proeminente.

Extremitatea rostrală/cefalică a liniei se numește **nodul Hensen** (primitiv/anterior) și constă dintr-o arie ușor ridicată, care conține în mijloc o mică depresiune numită **fosa primitivă** (fig. 2.17.).

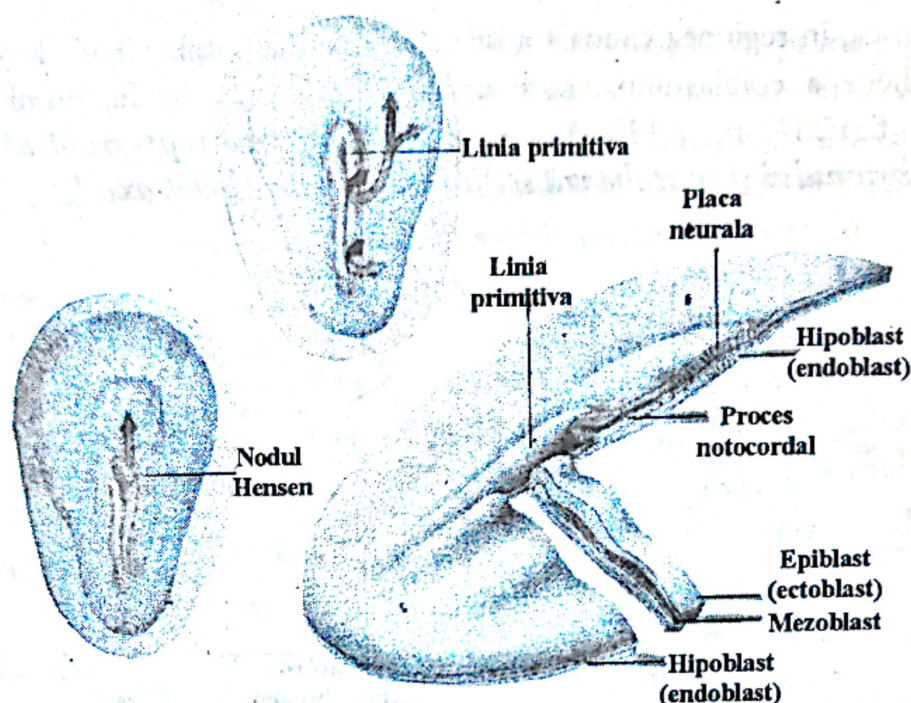


Fig. 2.17. Disc germinativ trilaminar, linia primitivă, nodul Hensen, procesul notocordal – adaptare după (Drews, 1998).

La nivelul **nodului Hensen**, celulele epiblastului se divid și **migrează** în direcția liniei primitive. Ele au o formă de “butelcă” sau “ploscă” sau “gaură de cheie” (cu o bază mai largă și un gât îngust). Există două alternative: unele celule se mențin la suprafață (la nivelul părții dorsale a embrionului), devenind **ectodermul embrionar**; altele se detașează de epiblast și alunecă prin șanțul liniei primitive, pătrund inițial în profunzimea stratului epiblastic apoi se invaginează sub epiblast, rezultând populațiile de celule din interiorul embrionului. Prin această migrare sau pătrundere (ingresie), unele celule detașează hipoblastul visceral și, prin dispunerea lor continuă, creează **endodermul embrionar**; alte celule se localizează între epiblast (devenit ectoderm embrionar) și endodermul nou format, rezultând astfel **mezodermul embrionar** (fig. 2.16.).

Celulele epiblastice care vor migra pot fi identificate înainte de invaginare (ingresie). Deși dispunerea lor este aleatorie, locul prin care se invaginează și procesul propriu-zis de ingresie constituie factori decisivi pentru viitoarea diferențiere. În acest context, pentru a accentua importanța acestui proces, prezentăm anticipat **modalitatea de evoluție** a acestor celule, conform datelor din literatura de specialitate:

- celulele care migrează la nivelul **nodului primitiv** vor forma **celulele liniei axiale embrionare**, **endodermul**, **procesul notocordal** (notocordul) și **jumătățile mediene ale somitelor**;
- celulele care se invaginează la nivelul **porțiunii rostrale a liniei primitive** vor forma **jumătățile laterale a somitelor**;
- celulele care migrează la nivelul **zonei mediene a liniei primitive** vor forma **mezoblastul plăcii laterale**;
- celulele care migrează la nivelul **porțiunii caudale a liniei primitive** vor forma **celulele germinale primordiale**, cantonate pe fața inferioară a veziculei ombilicale, la joncțiunea acesteia cu diverticulul endodermic (alantoida).

În derularea migrării celulare, are loc distrugerea unor zone ale membranei bazale în regiunea subjacentă liniei primitive, creșterea numărului și consolidarea joncțiunilor intercelulare, sinteză de vimentină, în paralel cu pierderea de citokeratină, la nivelul celulelor migrante.

La sfârșitul acestui proces, populații celulare localizate în regiuni diferite ale discului embrionar, uneori la distanțe apreciabile unele de altele, vor stabili un contact direct.

Astfel, epiblastul structurează un aranjament trilaminar complex – **discul germinativ trilaminar**, cu o axă craniocaudală definită și formă de pară (mai lat cranial decât caudal) – elemente care caracterizează produsul de concepție. Regiunea discului adiacentă liniei primitive este numită caudală, iar cea mai îndepărtată – cranială (rostrală, cefalică). Linia primitivă atinge lungimea maximă, ocupând aproape o jumătate din axa longitudinală a discului embrionar.

Prin procesul de migrare, se vor constitui 5 **elemente structurale** ale embrionului, importante pentru evoluția ulterioară:

- **procesul notocordal**;
- **placa precordală**;
- **aria cardiogenă**;
- **mezodermul paraxial, intermediar și lateral**;
- **eminența caudală**.

5.2.1.2. Ectodermul embrionar

Celulele epiblastice care nu participă la procesul de ingresie formează **ectodermul embrionar**. În paralel cu existența liniei primitive și a nodului Hensen, în ectoderm se structurează o zonă activă – **epiblastul mezodermoformator**. Exceptând această zonă activă, populația celulară este heterogenă, mixtă, fiind constituită din celule ectodermice de suprafață și celule

ectodermice neurale. În raport cu linia primitivă, celulele ectodermice care vor forma ectodermul de suprafață sunt localizate cel mai cranial, iar celulele neuroectodermice – adiacent liniei.

5.2.1.3. Endodermul embrionar

Celulele epiblastice care penetrează la nivelul nodului primitiv și a porțiunii rostrale a liniei primitive formează **endodermul embrionar**. Prin această penetrare membrana bazală a epiblastului este afectată, iar celulele împing hipoblastul visceral adiacent în peretele veziculei ombilicale secundare; datorită poziției lor, ele formează plafonul veziculei. Concomitent, morfologia celulară se schimbă, celulele endodermice devin pavimentoase și pot acoperi o arie de suprafață de până la patru ori mai mare. Membrana bazală proprie este în curs de organizare; ea lipsește în zona mediană, zonă în care se edifică o altă structură – **placa procordală**.

5.2.1.4. Placa procordală, procesul notocordal

În paralel, celulele epiblastice constituie **procesul notocordal (notocordul)**.

La nivelul endodermului apare rostral o îngroșare localizată (până la 8 celule cilindrice grosime), numită **placa procordală** (fig. 2.18). *Ea reprezintă prima populație de celule endoblastice care migrează prin nodul primitiv.* În placa procordală există o aderență strânsă între celulele ectodermice și endodermice. Placa procordală va forma stratul endodermic al membranei orofaringiene, intestinul pre-oral și întregul intestin anterior.

Celulele prenotocordale migrează de la nivelul epiblastului prin fosa primitivă în direcție cefalică până ce ajung la placa procordală. Aceste celule prenotocordale se intercalează în endoderm, astfel că pentru o scurtă perioadă de timp mijlocul embrionului este format din două straturi celulare care reprezintă **placa notocordală**.

Astfel, placa notocordală, formată din celule notocordale, se dispune ca un “bastonaș” epitelial între epiblastul suprajacent și endoderm. Datorită poziției sale, placa notocordală realizează alături de endoderm (așezat de o parte și de alta) plafonul veziculei ombilicale secundare. Partea cea mai caudală a plăcii notocordale este în continuitate cu nodul Hensen și, la acest nivel, poate exista o conectare tranzitorie între cavitatea amniotică și vezicula ombilicală secundară – **canalul neurenteric**.

Apoi, celulele plăcii notocordale proliferază și se detașează de endoderm, formând un **cordón solid** de celule cu celule gelatinoase, având nucleii periferici și aplatizați, situat subiacent tubului neural. Acest cordón de celule se tunelizează, prezentând central un **canal notocordal**, și formează

procesul notocordal definitiv (fig. 2.18.). În urma detașării, celulele endodermale restabilesc continuitatea plafonului.

Procesul notocordal este responsabil de edificarea coloanei vertebrale.

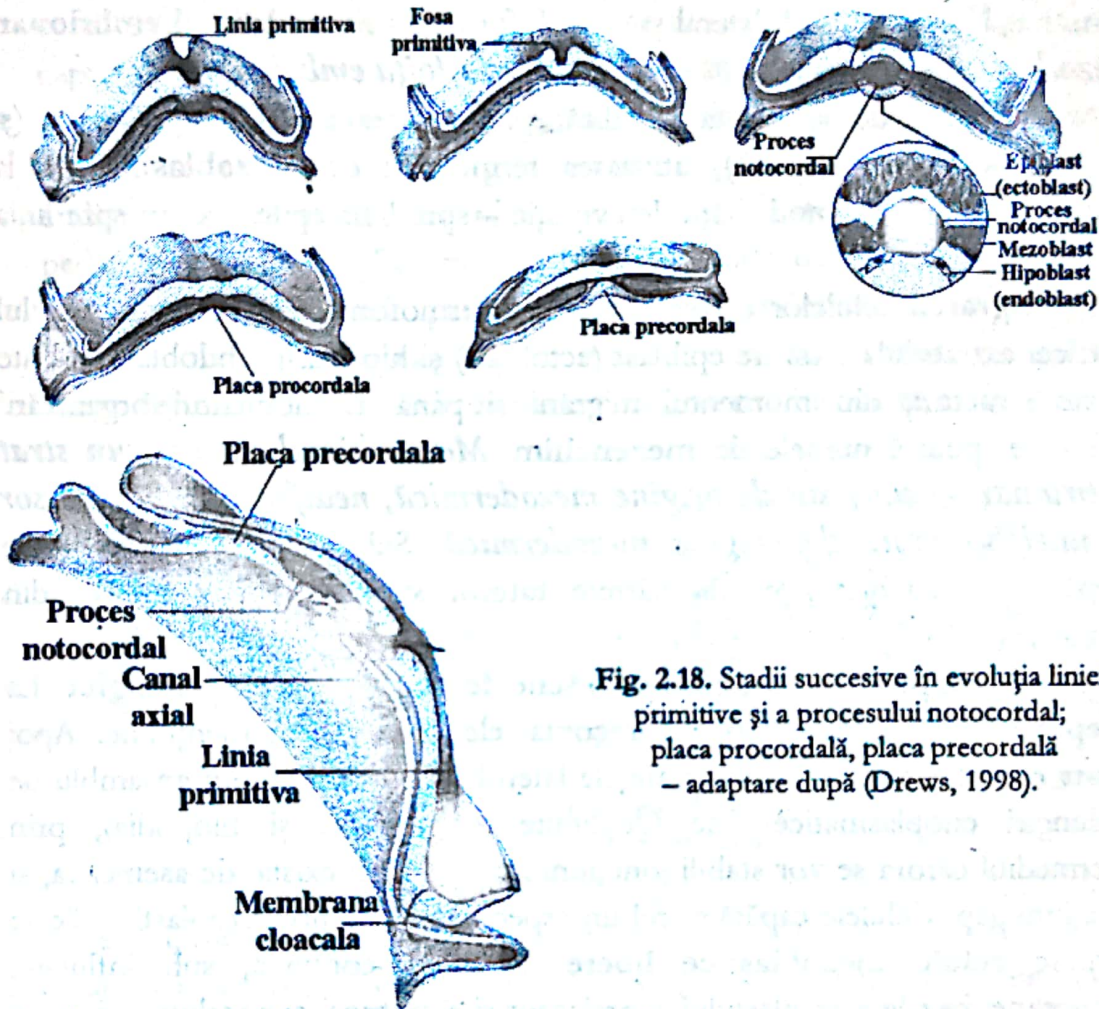


Fig. 2.18. Stadii succesive în evoluția liniei primitive și a procesului notocordal; placa procordală, placa precordală – adaptare după (Drews, 1998).

Sintetizând, cea mai mare parte a celulelor endodermeice și notocordale au o evoluție epitelială în urma migrării. Celulele endodermeice vor forma plafonul veziculei ombilicale secundare, iar celulele notocordale vor forma procesul notocordal, localizat între epiblast/ectoblast și endoblast.

Totuși, un mic grup de celule notocordale capătă caracteristici mezenchimale; acestea sunt localizate rostral față de procesul notocordal, sub endodermul constituit, și formează populația mezenchimală cu dispoziția cea mai cranială – mezenchimul axial sau mezenchimul precordal – placa precordală; aceasta reprezintă viitoarea bază a craniului (fig. 2.18.).

5.2.1.5. Mezodermul embrionar

În momentul apariției liniei primitive și a nodului primitiv există o zonă activă a ectoblastului (epiblastului), denumită **epiblast mezodermoformator**. Astfel, **celulele epiblastice** care migrează prin porțiunea mediană și cranială a liniei primitive, în sens cranial, lateral și caudal, formează **mezodermul embrionar**. *Mezodermul este un concept teoretic, a treia foiță embrionară.*

Literatura de specialitate indică, pentru aceste celule epiblastice (și implicit pentru acest strat), utilizarea termenului de **mezoblast**, până la momentul precizării modalității de evoluție – spre linia epitelială sau spre linia mezenchimală.

Migrarea celulelor epiblastului mezodermoformator are loc la nivelul matricei extracelulare dintre epiblast (ectoblast) și hipoblast (endoblast). Toate aceste structuri, din momentul migrării și până în momentul organizării definitive, poartă numele de **mezenchim**. *Mezenchimul nu este un strat embrionar, ci un țesut de origine mezodermică, nediferențiat, precursor al unei structuri de origine mezodermică.* Sub acțiunea factorilor de creștere, mezenchimul va da naștere tuturor structurilor care derivă din mezoblast.

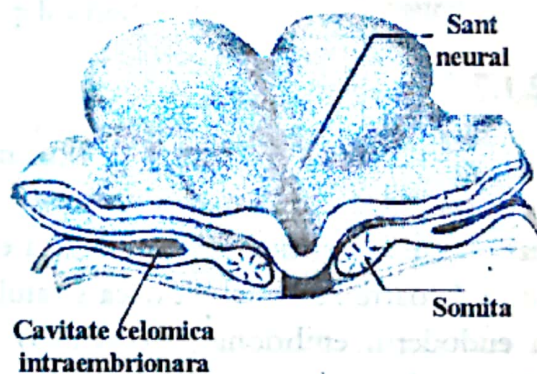
În acest proces celulele suferă o serie de **transformări morfologice**. La început ele se alungesc bazal, dar contactele apicale sunt menținute. Apoi aceste contacte se desfac și suprafețele laterobazale formează un ansamblu de prelungiri citoplasmatiche fine (denumite lamellipodia și filopodia), prin intermediul cărora se vor stabili joncțiuni intercelulare; există, de asemenea, și joncțiuni gap. Celulele capătă astfel un aspect stelat, de tip fibroblastic. Ele se numesc **celule mezoblastice libere**. Migrarea continuă, sub influența membranei bazale a epiblastului suprajacent și a matricei extracelulare (bogate în glicozaminoglicani) organizate între epiblast și hipoblastul visceral, apoi între epiblast și endoderm.

Procesul de migrare de la nivelul liniei primitive implică apariția a **trei "unde" de ectoblast mezodermoformator**, orientate către următoarele ținte:

- Celulele mezoblastice care trec în direcție **cranială** înconjoară placa notocordală, trec în jurul plăcii procordale și converg medial, pentru a fuziona în linia mediană, dincolo de marginea cefalică. Această masă transmediană este **mezoblastul cardiogenic/aria cardiogenă**, în care se vor dezvolta în viitor inima și pericardul. În jurul extremității cefalice a embrionului, mezoblastul cardiogenic fuzionează cu zona joncțională a mezoblastului extra-embrionar. Această regiune va forma septum transversum și mezenterul ventral primitiv al intestinului primitiv anterior.

- Celulele mezoblastice care migrează pe părțile laterale ale procesului notocordal se plasează înaintea extremității anterioare a notocordului (care corespunde corpului sfenoidului), confluează cu mezoblastul extra-embriionar în jurul marginii discului (la zona joncțională unde somatopleura și splanhnopleura fuzionează), formând **placa precordală** (mezoblastul cefalic, care dă naștere împreună cu zone din crestele neurale la scheletul capului).
- Celulele mezoblastice care migrează **caudal** delimitează marginile membranei cloacale și converg apoi către extremitatea caudală a discului embriionar, pentru a deveni continue cu mezoblastul extra-embriionar al pediculului de fixație. Ele vor da naștere **mezodermului paraxial** (cu un segment somitic situat paranotocordal); **mezodermului intermediar** (cordon nefric) din care se formează aparatul urinar și genital; **mezodermului lateral**, care dă naștere mezodermului celomic (fig. 2.19).

Fig. 2.19. Dispunerea mezodermului paraxial și a mezodermului lateral – adaptare după (Drews, 1998).



Astfel, mezoblastul se extinde între ectoderm și endoderm pe toată aria discului, cu excepția ariei craniene, la placa procordală (membrana orofaringiană) și caudal – la membrana cloacală.

Proliferarea mezoblastului determină creșterea embrionului care devine cocoșat pe fața dorsală.

5.2.1.6. Eminența caudală

După ce nodul Hensen și linia primitivă s-au epuizat ca surse de epiblast mezodermoformator, ele dau naștere **eminenței caudale (butonul terminal)** (fig. 2.20.). În timp, embrionul crește, linia primitivă regresează în partea caudală și, ulterior, eminența caudală se insinuează între membrana cloacală și mugurele membrelor inferioare. **Mezodermul eminenței caudale** se găsește și mai caudal decât extremitatea distală a procesului notocordal – opusul plăcii precordale. La nivelul eminenței caudale, **ectodermul** care îl acoperă, prin procesul de neurulație secundară, va da naștere segmentului terminal al

măduvei spinării sub nivelul S1 (corespunde plexului pudendal), iar endodermul – structurilor musculo-aponevrotice și osoase ale bazinului și perineului.

Embrionul crește mult astfel încât nodul lui Hensen și linia primitivă apar foarte mici (fig. 2.20.).

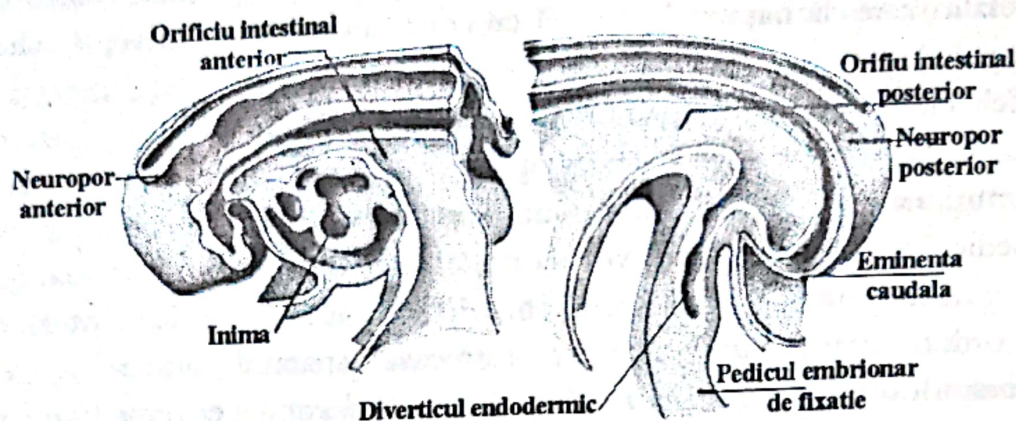


Fig. 2.20. Aspect general al embrionului în creștere
– adaptare după (Drews, 1998).

5.2.1.7. Membrana cloacală

Această structură se formează la **extremitatea caudală** a discului, într-o zonă în care **ectodermul și endodermul** sunt în strânsă conexiune, fără intervenția mezoblastului embrionar. Structura sa este similară cu a plăcii procordale. Nu este însă foarte bine stabilit dacă stratul inferior al membranei cloacale constă din endoderm embrionar (existând o zonă specifică de ingresie a celulelor epiblastice la extremitatea caudală a liniei primitive, similară cu nodul primitiv), sau din hipoblast visceral (asemănător liniei primitive situată mai cranial).

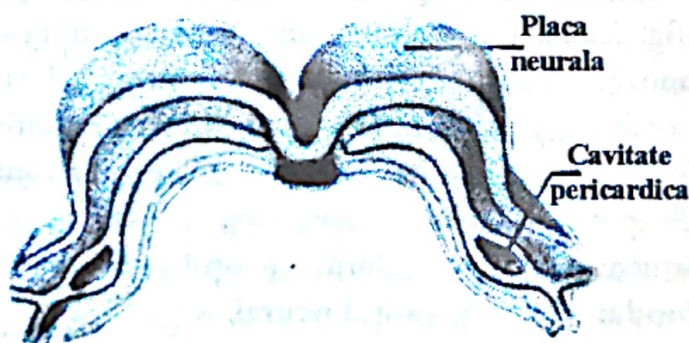
Odată cu apariția membranei cloacale, peretele posterior al veziculei ombilicale secundare formează un mic diverticul care se extinde în mezoblastul extra-embrionar al pediculului embrionar de fixație – **diverticulul endodermic (alantoida)** (fig. 2.20.). Deoarece este în legătură cu membrana cloacală, este discutabil dacă diverticulul endodermic este format din hipoblast visceral, parietal sau endoderm embrionar. **Extremitatea sa proximală (enterică)** va deveni înglobată în peretele ventral al intestinului posterior, iar **extremitatea distală (alantoidală)** va fi înglobată în peretele anterior al membranei cloacale, formând sinusul urogenital, în care se deschide ductul mezonefric și paramezonefric și mugurele ureteral. Astfel, diverticulul endodermic are rol inductor pentru dezvoltarea întregului aparat urogenital – inclusiv pentru formarea gonocitelor primordiale, și, prin poziția sa, pentru evoluția eminentei caudale. Diverticulul endodermic realizează în jurul său o vascularizație anastomozantă bogată, în maniera veziculei ombilicale, reprezentând un sistem de ghidaj pentru arterele ombilicale care se dezvoltă în marginile sale laterale.

5.2.2. Formarea neuroectoblastului (placa cerebrală și placa spinală)

Embrionul are acum formă de pară (1-1,5 mm), regiunea craniană/rostrală fiind mai lată decât regiunea caudală.

Ectoblastul suprajacent notocordului se îngroașă pentru a forma **placa neurală** (fig. 2.21.). Placa neurală are un segment proximal mai evazat – **placa cerebrală** – și un segment distal îngustat – **placa spinală**. Din placa neurală se vor organiza următoarele structuri: **creasta neurală**, **placa alară**, **șanțul intermediar**, **placa bazală**, **placa fundamentală** și **șanțul neural** (fig. 2.19.). *Acest șanț este precursorul sistemului nervos al embrionului și este unul dintre primele organe care se dezvoltă.*

Fig. 2.21. Dispunerea plăcii neurale
– adaptare după (Drews, 1998).



5.2.2.1. Neurulația

Deși se derulează continuu, procesul de neurulație poate fi secvențat, didactic, în 4 etape:

- formarea plăcii neurale;
- remodelarea plăcii neurale;
- formarea șanțului neural;
- închiderea șanțului neural și formarea tubului neural.

Pentru formarea plăcii neurale, celulele ectodermului din zona mediană a discului proliferază intens și se alungesc într-o arie localizată. Dimensiunile plăcii neurale se suprapun inițial peste dimensiunile notocordului și țesuturilor mezenchimale subjacente – de la marginea cranială a nodului primitiv, la membrana orofaringiană. Ulterior, extinderea depășește lateral notocordul, acoperind mezenchimul paraxial.

Celulele neuroectodermice se reorganizează, în faza inițială, într-un epiteliu pseudostratificat, reprezentând **placa neurală**. Stratul superficial reprezintă viitoarea zonă ventriculară a tubului neural. Celulele

neuroectodermice ale plăcii au formă cilindrică în centru și cuboidală la periferie. Acest grup de celule ectodermice este sub directă influență a notocordului.

Conform literaturii de specialitate, notocordul eliberează molecule semnal care vor acționa asupra celulelor neuroectodermice. Moleculele semnal includ membri ai familiei $TGF\beta$ (activină) și FGF sau pot acționa ca morfogene, fiind prezente în gradient de concentrație diferită iar celulele interesate răspunzând în manieră selectivă. Molecule cu activitate morfogen-like ar putea fi acidul retinoic, neurotransmițătorii și produșii genelor Wnt. Morfogenele declanșează o cascadă de evenimente intracelulare, prima etapă fiind, frecvent, activarea genelor homeobox. Genele homeobox codifică factori de transcripție care reglează expresia altor gene.

Placa neurală crește în grosime și concomitent se deprimă central. În paralel, marginile plăcii se ridică constituind pliurile neurale (plicile neurale) (fig. 2.22.). Fiecare pli neural este constituit dintr-un versant dorsolateral și unul ventromedial. **Versantul dorsolateral** al acestor pliuri (respectiv zona periferică a ectoblastului neuroformator) conține celule care, organizându-se, formează **creasta neurală**. Fiecare **versant ventromedial** sau **neural** prezintă, dinspre extremitatea adiacentă crestei neurale spre centru, următoarele structuri: **placa alară**, **șanțul intermediar**, **placa bazală**, **placa fundamentală** și **șanțul neural**.

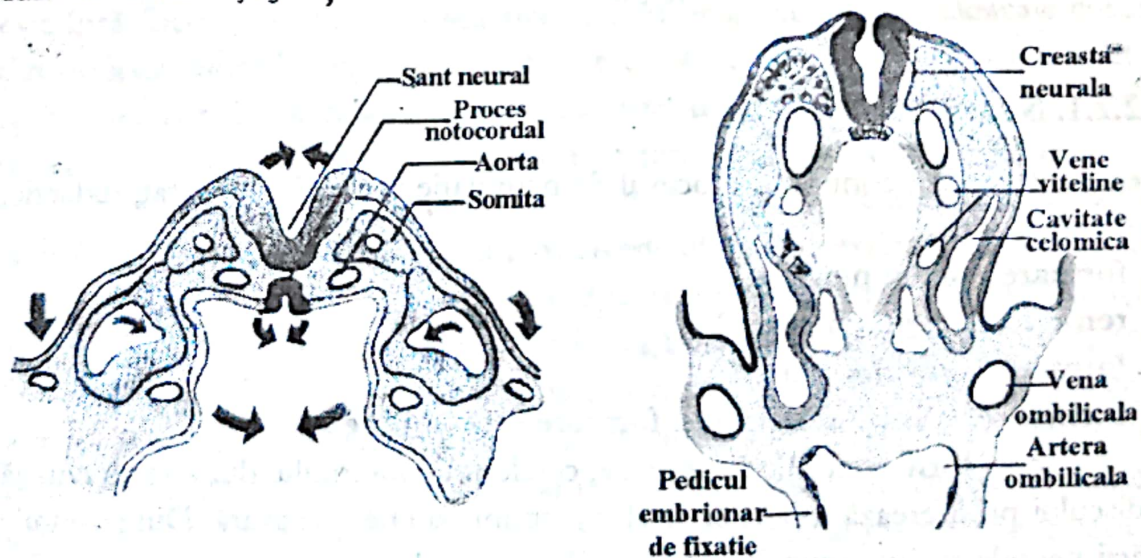


Fig. 2.22. Apariția șanțului neural (viitorul tub neural) și a creștelor neurale; săgețile indică direcția de evoluție în procesul defoldare – adaptare după (Drews, 1998).

Pliurile neurale se apropie gradat unul de altul pentru a fuziona la mijloc. Ca urmare a fuziunii lor, șanțul neural se transformă într-un canal sagital – **tubul neural**, responsabil de formarea sistemului nervos central. Această

fuziune începe în regiunea cervicală superioară (C4) și a creierului posterior și continuă în direcție cefalică și caudală. Suprajacent, ectoblastul se reface sub formă de ectoblast secundar, rezultând tegumentul liniei axiale dorsale. Până la definitivarea fuziunii (la sfârșitul săptămânii a patra i.u.), tubul neural comunică cu cavitatea amniotică prin două orificii, situate la extremitatea rostrală și caudală, numite **neuropor rostral/cranial** și, respectiv, **neuropor caudal** (fig. 2.20.).

La nivelul plăcii cerebrale creșterea este diferențiată, fiind mai importantă cranial unde se prefigurează regiunea telencefalică și diencefalică (cupa optică apare vizibilă înainte de închiderea tubului neural). Acestea sunt separate prin zone discrete de strangulare de mezencefal și, respectiv, metencefal și mielencefal.

În săptămâna a patra i.u. neuroporul anterior se închide, iar extremitatea rostrală a tubului neural devine o cavitate închisă care prezintă trei dilatații – veziculele cerebrale primitive: **creierul anterior** (proencefalul), **creierul mijlociu** (mezencefalul) și **creierul posterior** (rombencefalul).

Formarea tubului neural este strict dependentă de transformări în morfologia celulelor componente, care își modifică aspectul, comparativ cu placa neurală. **Celulele neuroectodermice** se alungesc și capătă un aspect aproximativ triunghiular, comparat cu o "pană de tâmplărie"; nucleii sunt situați la nivele diferite. Există **două membrane limitante**, una situată la interior (în raport cu viitorul leptomeninge) și cealaltă la exterior (în raport cu viitorul strat ependimar). Se pare că forțele necesare pentru modelarea tubului neural sunt intrinseci celulelor neuroectodermice, fiind generate de elementele de citoschelet proprii.

În final, tubul neural este constituit din trei straturi: **intern** (germinativ), cu celule prismatice întunecate; **intermediar**, cu celule provenite din stratul intern, care se vor diferenția în celule nervoase și celule gliale; **extern** (marginal), format din neuroblaste și glioblaste, printre care există prelungiri nervoase. Se menține numai membrana limitantă internă. Prin închiderea tubului neural, cele trei straturi au o dispoziție inversă: cel extern devine axial (ependimar sau ventricular) și cel intern devine periferic (cortical).

5.2.2.2. Crestele neurale

Odată cu creșterea, pliurile neurale devin proeminente la capătul cranial al discului, la nivelul viitorului creier anterior. Aici pliurile sunt separate rostral unul de altul, printr-o structură numită scobitură terminală, situată la extremitatea membranei orofaringiene.

Reamintim că, pe măsură ce pliurile neurale se ridică și fuzionează, pe versantul dorsolateral al acestor pliuri, în zona periferică a ectoblastului

neuroformator, apar crestele neurale (fig. 2.22., fig. 2.23.). *Celulele componente sunt programate să devină celulele creștelor neurale înainte de începutul plierii plăcii neurale.*

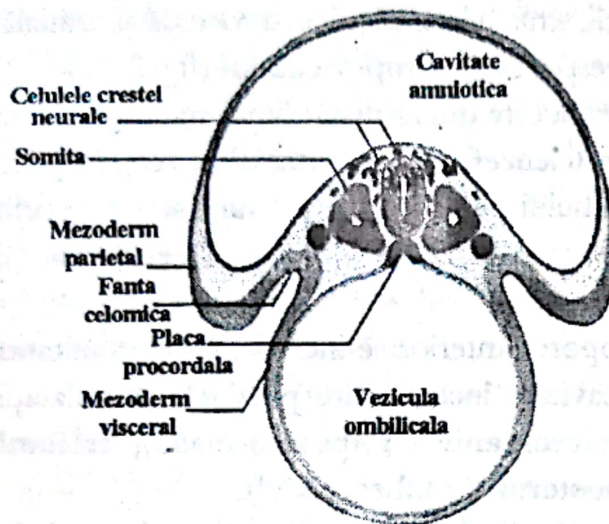


Fig. 2.23. Direcții în migrarea celulelor creștelor neurale – adaptare după (Drews, 1998).

Fiecare creastă neurală este o structură individualizată prin originea sa, separată comparativ cu celelalte celule mezenchimale și, respectiv, cu celulele neuroectoblastice ale tubului neural. După ce tubul se închide, celulele creștii neurale se dispun, pentru un interval scurt, dorsal față de tub. Apoi, aceste celule pluripotente, numite **celulele creștelor neurale (ectomezenchimale)**, încep să migreze larg și să se diferențieze de celulele adiacente, cu o mare variabilitate a posibilităților de transformare. Ele își pierd caracteristicile ectoblastice, inclusiv joncțiunile, capătă o morfologie mezenchimală și se orientează pentru a intra în mezodermul subjacent. Inițial, celulele au axa longitudinală perpendiculară pe axa longitudinală a tubului neural; ulterior, celulele se extind lateral, și în jurul tubului neural, ca un înveliș. Celulele creștii neurale migrează pe trei direcții: ventrală, dorsolaterală și rostrocaudal (de-a lungul aortei).

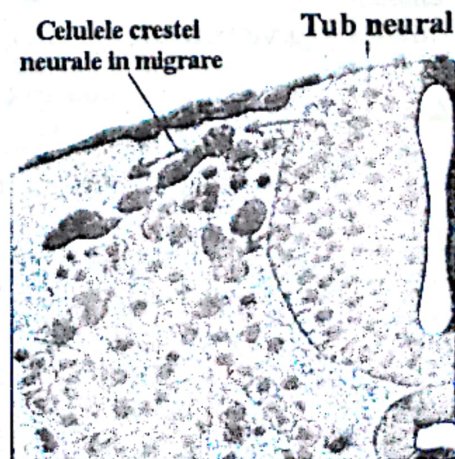


Fig. 2.24. Migrarea celulelor creștelor neurale – adaptare după (Drews, 1998).

Migrarea, proces extrem de dinamic, are loc sub formă de **unde** care preced, se desfășoară în paralel sau urmează după închiderea tubului neural (fig. 2.24.). **Diferențierea** celulelor se realizează în două direcții: **neuroformatoare** (pentru sistemul nervos periferic simpatic și autonom, sistemul nervos enteric și DNES) și **mezenchimoformatoare** (pentru viscere, cap și membre).

Sintetizând conform literaturii de specialitate, din celulele creștelor neurale se formează:

- neuronii senzitivi ai ganglionilor spinali;
- majoritatea neuronilor senzitivi ai ganglionilor, precum și microganglionii de pe traiectul nervilor cranieni V, VII, VIII, IX, X;
- ganglionii vegetativi simpatici și parasimpatici extranevraxiali;
- celulele SIF ale ganglionilor simpatici;
- sistemul nervos enteric;
- celulele receptoare senzoriale periferice;
- celulele Schwann și celulele satelite perisomatice din ganglionii periferici somatici și vegetativi;
- elemente celulare din leptomeninge;
- celulele sistemului DNES de la nivel respirator și digestiv;
- celulele parafoliculare sintetizante de calcitonină din tiroidă;
- celulele cromafine din medulosuprarenală;
- paraganglionii;
- paraneuronii;
- celulele de tip I din structurile glomice;
- melanoblastele.

De asemenea, după aceleași date preluate din literatură, celulele creștelor neurale induc:

- formarea cartilagiilor de la baza craniului;
- dezvoltarea arcurilor faringiene și diferențierea structurilor asociate;
- procesul de dezvoltare a dintelui;
- diferențierea structurilor conjunctive organizate din întregul organism.

Neurulația secundară reprezintă un proces care se desfășoară la nivelul resturilor nodulului Hensen; acestea proemină în regiunea "cozii" embrionului, ventral și lateral față de membrana cloacală, sub forma **eminenței caudale**.

Ectoblastul acestei zone se înfundă formând o masă neuroectoblastică care va fuziona cu tubul neural, distal față de neuroporul posterior. Se formează astfel conul terminal al măduvei spinării și, de asemenea, mezenchimul eminenței caudale, formator pentru bazin, perineu și peretele abdominal subombilical.

În ziua 21 i.u., privit de sus, embrionul apare ca având o extremitate cranială/rostrală mai largă, o extremitate caudală mai mică și o porțiune mediană îngustă; el măsoară acum 1,5-2,5 mm. De ambele părți ale șanțului neural există somitele (condensări compuse din mezenchim). *Fiecare ridicătură, proeminență și depresiune de la suprafața embrionului indică diferențiere celulară.*

5.2.3. Formarea gonocitelor primordiale

În săptămâna a treia i.u., în splanhnopleura exterioară care tapetează fața caudală a veziculei ombilicale, la joncțiunea cu diverticulul endodermic (alantoida), se găsesc **10-50 celule germinative primordiale**, cu origine endodermică (fig. 2.25.). Aceste celule vor **migra** ulterior, prin mișcare ameboïdă, printre cele două foițe ale mezoului interoposterior, spre mezonefros. Gonocitele se vor cantona sub mezoteliul celomic. Concomitent cu migrarea, are loc și o **proliferare mitotică**, numărul lor fiind de aproximativ 4000. Celulele germinale primordiale vor induce, ulterior (săptămâna a șasea i.u.), **formarea gonadelor**, pe fața medială a mezonefrosului, în peretele dorsal al corpului (fig. 2.25.).

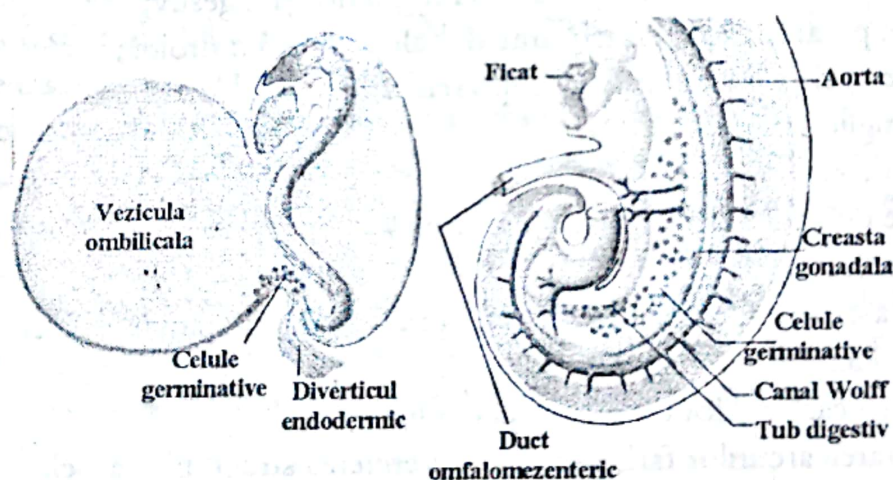


Fig. 2.25. Celulele germinative primordiale – migrare și proliferare
– adaptare după (Drews, 1998).

5.2.4. Angiogeneza primară

Aproximativ la începutul săptămânii a treia i.u. celulele mezoblastice localizate în **mezoblastul zonei extra-embrionare**, pe fața superioară a **splanhnopleurei** extra-embrionare care acoperă fața superioară și fața laterală a veziculei ombilicale, se diferențiază în **celule sanguine** și **vase de sânge**. Aceste celule, numite **angioblaste**, formează insule sau aglomerări izolate de celule – **insulele Wolff și Pander**.

Celulele nediferențiate, rotunde, localizate central, vor deveni **celule sanguine primitive**, iar cele periferice se aplatizează, devenind **celule endoteliale** care vor tapeta insulele sanguine. Prin creșterea celulelor endoteliale, insulele sanguine se apropie rapid unele de altele și fuzionează, formând **cordoane** care se tunelizează gradat, prin confluența spațiilor intercelulare. Se formează astfel **tuburi vasculare** (cordoane angioblastice) delimitate de celule turtite, având în lumen elemente figurate primitive cu rol mecanic (de a asigura vâscozitatea normală a sângelui) și nutritiv, și fiind dispuse în rețea. Un proces similar are loc o zi mai târziu în interiorul **mezoblastului embrionar**, astfel încât de la vezicula ombilicală pornește un **sistem canalicular** și din embrion altul, care se orientează către marginea cranială a veziculei ombilicale. La nivelul embrionului se formează **inima** și **aorta embrionară**. După formarea inimii, se realizează sisteme complicate de transformare a unor vase în altele, stabilindu-se un model circulator, care inițial are caracter reticular.

În același timp, celulele endoteliale și sanguine se dezvoltă în **mezoblastul extra-embriionar al vilozităților placentare terțiare**, cu ax vascular, și în **pediculul de fixație**. Prin înmugurire continuă, vasele extra-embrionare traversează pediculul de fixație și stabilesc contact cu cele din interiorul embrionului. *Prin această circulație primitivă, se realizează legătura vasculară dintre embrion și placenta.*

6. SĂPTĂMÂNA A PATRA

6.1. FOLDAREA EMBRIONULUI

Foldarea embrionului are loc în două direcții: **longitudinală** (cefalocaudală) și **transversală** (laterală). **Foldarea longitudinală** este cauzată în principal prin creșterea rapidă a sistemului nervos central. **Foldarea transversală** este produsă de formarea și creșterea rapidă a somitelor – condensări de mezenchim lateral de tubul neural (detalii în subcapitolul **Evoluția mezodermului – Mezenchimul paraxial**).

Chiar înaintea procesului de foldare, localizarea principalelor structuri ale corpului poate fi intuită (fig. 2.26.). Porțiunea discului embrionar situată rostral față de membrana orofaringiană va deveni peretele toracic anterior și peretele abdominal anterior, cranial față de ombilic. La mijlocul axei neurale, porțiunile laterale ale discului vor deveni pereți abdominali anterolaterali. Eminența caudală va forma peretele abdominal anterior, caudal față de cordonul ombilical și structurile perineului.

Odată cu dezvoltarea și creșterea creierului, discul embrionar începe să proemine în cavitatea amniotică și să se foldeze în direcție cefalocaudală. Ca

urmare a acestui proces, primele elemente morfologice distincte care apar sunt un **pliu al capului** și clasicul **pliu al "cozii"**.

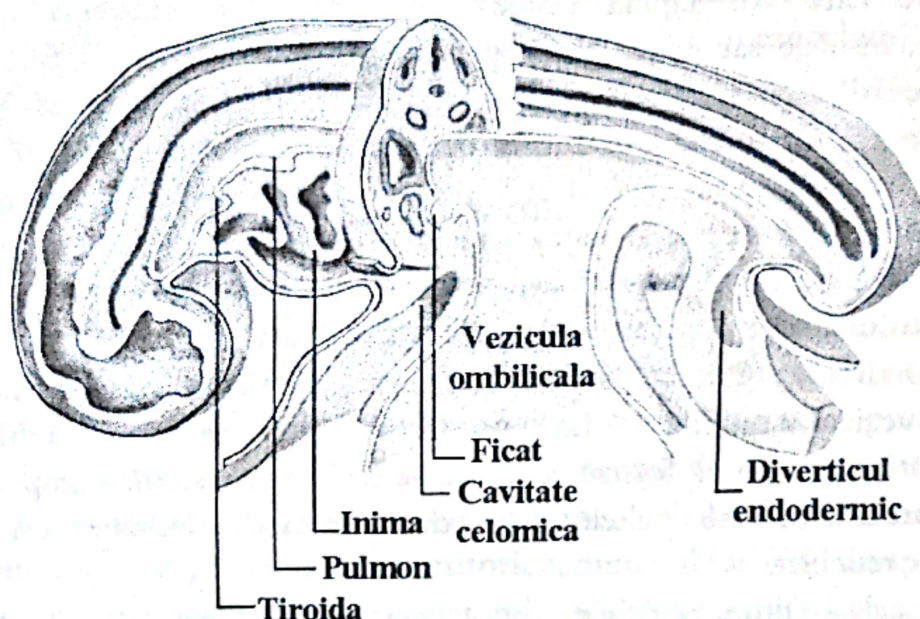


Fig. 2.26. Schița embrionului în procesul de foldare
– adaptare după (Drews, 1998).

Foldarea capului începe în ziua 19-21 i.u. Placa neurală cranială în curs de fuzionare se ridică deasupra ectodermului de suprafață. Consecutiv, porțiunea din disc situată rostral față de membrana orofaringiană (conținând mezenchimul cardiogenic) ajunge localizată ventral față de creierul în dezvoltare. Prozencefalul și membrana orofaringiană sunt acum structurile cele mai rostrale ale embrionului. **Foldarea regiunii caudale** se realizează în ziua 21-23 i.u., când întregul embrion ajunge să se ridice deasupra nivelului veziculei ombilicale. Porțiunea de disc, situată caudal față de membrana cloacală, se re poziționează ventral față de placa neurală și formează **eminența caudală**, sediul neurulației secundare.

În paralel, pe măsură ce embrionul se ridică deasupra marginilor discului, regiunile laterale ale discului sunt atrase ventral și medial, contribuind la **foldarea laterală** a embrionului.

Ca rezultat al foldării cefalocaudale, parte din vezicula ombilicală secundară este incorporată gradat în corpul embrionului și va forma viitorul intestin primitiv. Spațiul de comunicare dintre embrion și vezicula ombilicală se reduce semnificativ, rezultând un canal lung și îngust, numit **duct omfalomezenteric**.

Foldarea este responsabilă și de incorporarea parțială a diverticulului endodermic (alantoida) în corpul embrionului, unde formează **sinusul urogenital**. Porțiunea cranială a diverticulului endodermic rămâne în pediculul

embrionar. În săptămâna a cincea i.u., ductul omfalomezenteric și pediculul embrionar sunt înglobate într-un înveliș amniotic și formează **cordonul ombilical**.

În final, teritoriul în care țesutul embrionar este în legătură cu membranele extra-embrionare se restrânge la conexiunea dintre peretele abdominal anterior și cordonul ombilical, zona respectivă fiind **ombilicul**.

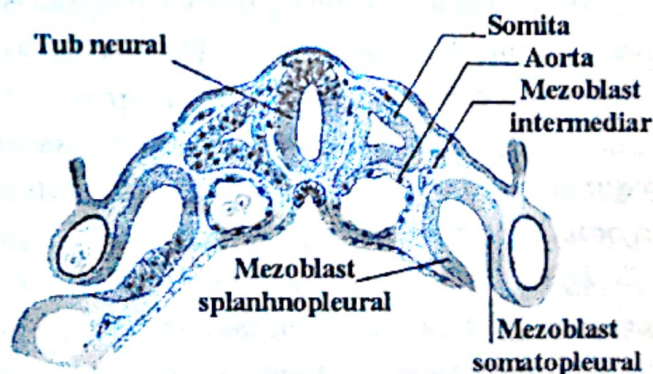
6.2. EVOLUȚIA MEZODERMULUI

În timpul neurulației au loc transformări importante în mezoblastul embrionar adiacent.

Celulele mezoblastice migrează spre țintele lor predeterminate de locul lor de origine, modificându-și consecutiv morfologia și structura (fig. 2.27.). Inițial pot fi identificate **două populații celulare** distincte:

- o porțiune medială îngroșată care este localizată lateral, de o parte și de alta a notocordului și pliurilor neurale care se ridică – **mezenchimul paraxial**;
- o porțiune laterală aplatizată care se extinde la periferia ariei embrionare – **mezenchimul plăcii laterale**, care se continuă cu mezodermul extra-embriionar ce acoperă pereții cavității amniotice și ai veziculei ombilicale; celulele și matricea extracelulară de la acest nivel susțin pliurile neurale care se ridică și ectodermul de suprafață, și intervin în alinierea straturilor neurale în momentul fuziunii.

Fig. 2.27. Transformări evolutive ale mezoblastului
– adaptare după (Drews, 1998).



6.2.1. Mezenchimul paraxial

Mezenchimul paraxial se diferențiază primul. În urma fuziunii pliurilor neurale, mezenchimul paraxial formează condensări segmentare de fiecare parte a tubului neural – **somitele** (fig. 2.27.). Acestea apar prima dată în regiunea cefalică a embrionului, de o parte și de alta a zonei de unde începe închiderea tubului neural, iar formarea lor continuă în direcție cefalocaudală. Fiecare somită constă din celule mezenchimale aranjate în inele concentrice, în jurul unui miez central.

➤ Anticipăm câteva elemente legate de somite.

Diferențierea somitelor implică parcurgerea a 5 stadii:

- compactarea celulelor mezenchimale;
- celulele externe ale blocului compactat sunt cilindrice înalte și înconjoară o cavitate centrală, în care mai persistă câteva celule mezenchimale libere;
- pereții ventrali și ventromediali ai somitei sunt sediul unui proces de rearanjare și redistribuție care implică dispariția temporară a joncțiunilor intercelulare, ceea ce favorizează migrarea; ele pierd organizarea compactă, devin polimorfe și își modifică poziția; se formează astfel sclerotomul;
- celulele mezenchimale ale sclerotomului migrează ventral și medial către notocord, înconjurându-l și fuzionând cu celulele mezenchimale ale sclerotomului corespondent, de pe partea opusă; ele se diferențiază în condroblaste, formând corpurile vertebrale;
- restul de celule constituie o placă numită dermomiotoom; partea dorsomedială a plăcii se pliază pe peretele său posterior, iar celulele se extind pe interiorul plăcii; celulele interne (miotubi cu nucleii pali și nucleoli evidenți, hipercromatici) formează un nou strat – miotomul; miotomul realizează musculatura pentru segmentul respectiv; după ce celulele dermomiotoomului au format miotomul, ele pierd caracteristicile structurale și diseminează sub ectodermul suprajacent, unde vor constitui dermul și țesutul subcutanat al pielii.

Astfel, fiecare somită prezintă propriul **sclerotom** (componenta osoasă și cartilaginoasă), **miotom** (componenta musculară) și **dermatom** (componenta epidermică și dermică).

Prima pereche de somite apare în regiunea cervicală a embrionului în aproximativ ziua 20 i.u. După aceea, noile somite apar în secvență craniocaudală, cu o rată de aproximativ 3 perechi pe zi. Până la sfârșitul săptămânii a cincea i.u., sunt prezente 42-44 de perechi de somite: 4 occipitale, 7 cervicale, 12 toracice, 5 lombare, 5 sacrale și 8-10 coccigiene; prima pereche occipitală și ultimele 5-7 perechi coccigiene dispar mai târziu, restul formând scheletul axial.

În timpul acestei perioade de dezvoltare, vârsta embrionului este exprimată în numărul de somite.

6.2.2. Mezenchimul intermediar

Mezenchimul intermediar este localizat între somite și placa laterală (fig. 2.27.). Dezvoltarea sa este legată de evoluția somitelor și a epiteliului celomic. Apare paralel cu edificarea primelor 8-10 somite, în lateral de somita 6, și se extinde de la baza craniului până în viitoarea regiune sacrală.

Mezenchimul intermediar formează un cordon celular lax împachetat, dorsolateral, care se alungește spre extremitatea caudală, terminându-se juxtacloacal – **cordonul nefric**. Celulele mezenchimale sunt aranjate în straturi: un strat continuu cu partea dorsală a mezenchimului paraxial și cu somatopleura; alt strat, continuu cu partea ventrală a mezenchimului paraxial și cu splanhnopleura. Zona cranială a acestui cordon primitiv degenerază, deasupra zonei de însămânțare gonocitară, iar zona medială va forma gonada și ductul mezonefric Wolff.

Împreună cu epiteliul celomic, mezenchimul intermediar structurează ductul paramezonefric Müller. De asemenea, mai formează țesutul conjunctiv al gonadelor, mușchii netezi și țesutul conjunctiv al căilor genitale. Segmentul său juxtacloacal formează **mezenchimul metanefric** (blastemul metanefrogen) care va da naștere rinichiului uman.

6.2.3. Mezenchimul plăcii laterale

Mezenchimul plăcii laterale este localizat în lateral de mezenchimul paraxial (fig. 2.27.). Celulele realizează un strat continuu, care aderă dorsal la ectoderm și ventral la endoderm, având în față o nouă cavitate intra-embriionară – **celomul intra-embriionar**.

Celomul intra-embriionar devine confluent cu celomul extra-embriionar. Peretele celomic epitelial format astfel proliferază și produce rapid un strat gros, subjacent, de celule mezenchimale.

Populația mezenchimală subjacentă ectodermului se numește **mezenchim somatopleural** (somatopleură) și este produsă de epiteliul celomic somatopleural. Populația mezenchimală care înconjoară endodermul se numește **mezenchim splanhnopleural** (splanhnopleură) și este produsă de epiteliul celomic splanhnopleural. Această segmentare este valabilă numai în teritoriul situat caudal față de al treilea arc faringian. Rostral față de acest arc, există o populație mezenchimală dispersată între faringe și ectodermul de suprafață, fără demarcație între mezenchimul paraxial și lateral, care va forma cartilagiile cricoid și aritenoid ale laringelui, inelele cartilaginoase ale traheei și țesutul conjunctiv asociat.

Mezenchimul somatopleural formează toate structurile pereților trunchiului (de exemplu: țesutul conjunctiv al trunchiului, inclusiv cartilagiul, ligamentele și tendoanele), inclusiv dermul pielii, cu excepția elementelor nervoase.

Mezenchimul splanhnopleural formează toate structurile pereților viscerali digestivi și respiratori, exclusiv epiteliul luminal și al glandelor anexe.

6.3. FORMAREA CELOMULUI INTRA-EMBRIONAR

La sfârșitul săptămânii a treia i.u. și în săptămâna a patra i.u., înainte de începutul formării pliului capului, în zona mezenchimului dispus cranial față de membrana orofaringiană și în zona mezenchimului cranial al plăcii laterale se formează **spații veziculare**. La exteriorul acestor vezicule, celulele mezenchimale se transformă: se polarizează apical, apar complexe joncționale și se organizează epitelial. Veziculele fuzionează, rezultând un tub în formă de potcoavă – **celomul intra-embriionar**. Această cavitate se extinde caudal până la nivelul primei somite și lateral, în mezenchimul plăcii laterale, cu orientare spre mezenchimul extra-embriionar. Inițial, cele două cavități celomice, intra-embrionară și extra-embrionară sunt separate. La nivelul mezenchimului plăcii laterale, subiacent ectodermului, se structurează **epiteliu celomic somatopleural**, iar adiacent endodermului embriionar – **epiteliu celomic splanhopleural**.

Forma celomului intra-embriionar este influențată de procesul de foldare. Poziția celomului intra-embriionar este corelată cu poziția membranei orofaringiene și a intestinului primitiv anterior: celomul este situat rostral față de membrana orofaringiană. Direcția de deplasare a zonei mediene (centrale) a celomului este ventrală, iar extensiile caudale ale celomului (brațele potcoavei) păstrează poziția inițială. Ca urmare a deplasării, zona mediană a celomului devine localizată caudal față de membrana orofaringiană, respectiv anterior (ventral) față de intestinul primitiv anterior, iar cele două extensii laterale ale celomului fac o rotație de 90° și trec de o parte și de alta a pereților laterali ai intestinului primitiv anterior. Rotația determină comunicarea anterioară (ventrală) a celor două extensii laterale ale celomului intra-embriionar, cu celomul extra-embriionar.

Compartimentarea celomului intra-embriionar este punctul de plecare în organizarea viitoarelor cavități ale corpului.

Zona mediană ventrală, situată caudal față de membrana orofaringiană, va deveni cavitatea pericardică; **extensiile laterale** față de intestinul primitiv anterior (numite canale pericardioperitoneale) vor constitui cavitățile pleurale și partea superioară a cavității peritoneale; **restul celomului** va forma cavitatea peritoneală. Până în ziua 23-25 i.u., celomul intra-embriionar din mezenchimul plăcii laterale se extinde caudal, ajungând la nivelul peretelui caudal al veziculei ombilicale. Celomul intra-embriionar și extra-embriionar comunică larg de fiecare parte a intestinului primitiv, pe toată lungimea embrionului, de la nivelul somitei 4.

Un alt rol al celomului intra-embriionar constă în **asigurarea circulației fluidului celomic**. În această perioadă au loc primele contracții ale miocitelor

cardiace primitive și se stabilește o **circulație primitivă embrionară** care suplinește sistemul vascular.

Ulterior (ziua 25-27 i.u.) sistemul vascular se va extinde și va traversa septul transvers, printre cordoanele de hepatocite primordiale, conectându-se cu sinusul venos al ansei cardiace.

Celomul este tapetat de un epiteliu specializat, cilindric pseudostratificat, cu polaritate apicală și expansiuni bazale care stabilesc contacte directe cu mezenchimul subjacent (de asemenea aparținând celomului), fără intervenția unei membrane bazale. Epiteliul prezintă un strat intern germinativ din care rezultă celulele-fiice.

Reamintim că noțiunea de epiteliu celomic include două direcții de diferențiere a celulelor mezenchimului plăcii laterale: **componenta superficială** care va dezvolta mezoteliile viitoarelor seroase și **componenta profundă**, care rămâne pluripotentă, formând vase și mușchi (angiogenetică, miogenetică).

6.4. EVOLUȚIA ENDODERMULUI

Structurile morfologice cele mai importante rezultate din **endodermul embrionar** sunt reprezentate de epiteliile digestive, respiratorii și ale respectivelor glande anexe. De asemenea, endodermul tapetează porțiuni intra-embrionare ale diverticulului endodermic și ductului omfalomezenteric.

Organizarea tractului gastrointestinal sub formă de tub are loc în cursul foldării embrionare, prin incorporarea unei zone importante a veziculei ombilicale, în embrionul în dezvoltare (fig. 2.28.). Acest proces are la bază endodermul intra-embriionar și al veziculei ombilicale.

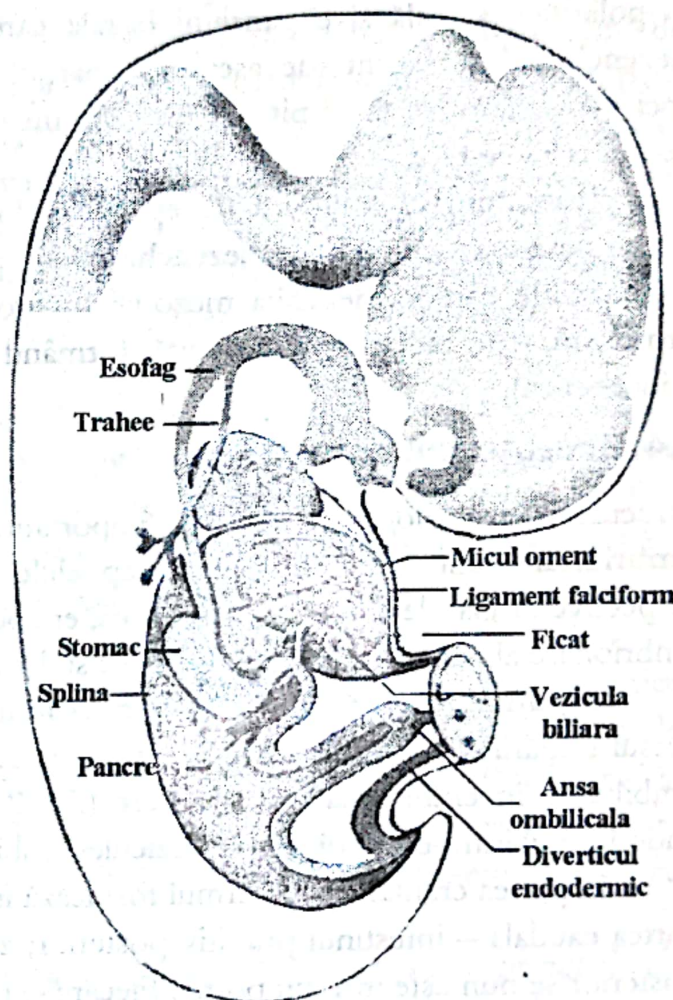
În partea cranială endodermul formează intestinul primitiv anterior, iar în partea caudală – intestinul primitiv posterior; zona dintre intestinul anterior și posterior se numește intestin portal. Fiecare extremitate a tubului intestinal este delimitată la nivelul suprafeței ectodermului suprajacent, anterior prin membrana orofaringiană și posterior prin membrana cloacală.

La sfârșitul săptămânii a treia i.u., membrana orofaringiană se rupe, stabilind o deschidere între cavitatea amniotică și intestinul primitiv. În urma foldării, se edifică structura continuă a peretelui ventral al corpului embrionului. În regiunea ventralabdominală rămâne însă o mică zonă, unde intestinul median comunică încă cu vezicula ombilicală secundară, prin intermediul unui pedicul – ductul omfalomezenteric (inițial larg, apoi îngust și lung). În timp, ductul se va oblitera, iar intestinul portal va pierde legătura cu vezicula ombilicală și consecutiv va deveni liber în cavitatea abdominală.

După formarea intestinului primitiv, în luna a doua de dezvoltare, partea restantă din vezicula ombilicală, neincorporată, se găsește în cavitatea corionică.

Tot din endoderm se formează, ulterior, epiteliul vezicii urinare și uretrei, epiteliul cavității timpanice și trompei lui Eustachio, parenchimul tiroidei, paratiroidelor, reticulo-epiteliul timic și amigdalian.

Fig. 2.28. Organizarea tractului gastro-intestinal – adaptare după (Drews, 1998).



6.5. ALTE EVENIMENTE ÎN DEZVOLTARE

La sfârșitul săptămânii a patra i.u., embrionul are formă umanoidă, pe suprafața exterioară fiind recunosibile capul, placodele senzoriale, mugurii membrelor etc. Procesul ia sfârșit odată cu formarea celomului intra-embriionar și structurarea epiteliului celomic.

Foldarea embrionară prefigurează forma și organizarea finală a corpului. După foldare, straturile embrionare definesc și individualizează aranjamentul cavităților intra și extra-embrionare, astfel:

- epiteliul amniotic tapetează cavitatea amniotică;

- endodermul embrionar și endodermul visceral tapetează vezicula ombilicală și diverticulul endodermic;
- epiteliul celomic intra și extra-embrionar tapetează cavitatea celomică care constă dintr-un celom extra-embrionar mare, continuu cu un celom intra-embrionar mai mic.

Fiecare tip epitelial este susținut de un mezenchim subjacent; interrelațiile dezvoltate între aceste două straturi vor determina formarea organelor corpului.

În timpul săptămânii a treia i.u., embrionul devine mai lung (1,5-3 mm). De fiecare parte a tubului neural există, între ziua 21-23 i.u., 4-12 perechi de somite.

Aproximativ odată cu formarea tubului neural, îngroșări ectodermice bilaterale, sub forma unor cercuri proeminente adiacente pliurilor neurale – **placodele otice, placodele optice și olfactive** devin vizibile în regiunea cefalică a embrionului. Ulterior, placodele otice se invaginează, rezultând veziculele otice (precursorii urechii interne). Concomitent, se invaginează placodele optice, formând cupa optică centrată de cristalin.

Tubul cardiac unic capătă o formă de S și face ca inima primitivă să fie asimetrică, înregistrându-se primele contracții cardiace.

În ziua 23-25 i.u., embrionul are o **formă de S modificat** (2,5-3 mm), cu o coadă în formă de bulb, determinată de definitivarea organizării tubului neural. Sunt prezente 13-20 perechi de somite.

Sistemul nervos este cel mai dezvoltat sistem (când sunt constituite 20 de somite, creierul anterior este complet închis).

Pediculul embrionar stabilește conectarea cu placenta în dezvoltare. O inimă primitivă tubulară se contractă, determinând un flux ritmic în circulația embrionară primitivă.

În ziua 25-29 i.u., embrionul se curbează într-o **formă de C** (3-5 mm). **Arcurile faringiene** care vor forma fața și gâtul devin evidente, sub creierul anterior care se mărește. Formarea urechii și a ochilor ca structuri definitive este în curs de desfășurare.

În acest stadiu, **creierul și măduva spinării** constituie împreună țesutul cel mai mare și mai compact al embrionului.

Sistemul circulator continuă să se dezvolte sub formă reticulară și celulele sanguine, cu originea în mezoblastul extra-embrionar al veziculei ombilicale, se orientează de-a lungul suprafeței acesteia și se deplasează în interiorul acestui sistem tubular, încă nepolarizat arteriovenos. În inimă apar valvele și septurile.

La sfârșitul săptămânii a patra i.u., **caracteristicile morfologice principale** sunt determinate de prezența somitelor (aproximativ 28) și a arcurilor faringiene.

În timpul lunii a doua, aspectul extern al embrionului este modificat intens, prin dezvoltarea craniului și a feței, alături de formarea membrelor.

Capitolul 3

ELEMENTE DE EMBRIOLOGIE CRANIOFACIALĂ

1. ROLUL TUBULUI NEURAL, AL CRESTELOR NEURALE ȘI AL MEZODERMULUI ÎN DEZVOLTAREA CRANIOFACIALĂ	69
2. DEZVOLTAREA ARCURILOR FARINGIENE	72
2.1. Structura arcurilor faringiene	73
3. FORMAREA CAVITĂȚII ORALE	77
3.1. Formarea mucoasei orale	77
4. FORMAREA FEȚEI	78
4.1. Evoluția mugurilor feței	78
5. FORMAREA PALATULUI	81
6. DEZVOLTAREA LIMBII	84
7. DEZVOLTAREA CRANIULUI	86
8. DEZVOLTAREA MANDIBULEI	89
9. DEZVOLTAREA MAXILARULUI	92
10. DEZVOLTAREA ARTICULAȚIEI TEMPOROMANDIBULARE	93
11. DEZVOLTAREA GLANDELOR SALIVARE	94

1. ROLUL TUBULUI NEURAL, AL CRESTELOR NEURALE ȘI AL MEZODERMULUI ÎN DEZVOLTAREA CRANIOFACIALĂ

Prin pliarea embrionului trilaminar se organizează pliul capului sau pliul rostral. La acest nivel tubul neural se extinde anterior, formând creierul anterior, mijlociu și posterior. Pe fețele anterolaterale ale capului embrionar apar, înainte de închiderea celor doi neuropori, placodele senzoriale și placodele epifaringiene.

Aceste placode reprezintă alte tipuri de ectoblast neuroformator:

- placodele senzoriale vor da naștere (împreună cu elemente din crestele neurale și din creierul anterior, mijlociu și posterior) la segmentul receptor al principalelor sisteme senzoriale (vizual, auditiv, olfactiv);
- placodele epifaringiene, localizate deasupra arcurilor faringiene, vor da naștere (împreună cu elemente din crestele neurale) unei părți a ganglionilor nervilor cranieni branhiomerici (ai arcurilor faringiene) V, VII, IX și X.

- Totodată, placodele constituie surse de **mezenchim cefalic**, anume:
- **mezoblastul axial și placa precordală** (din care se vor dezvolta oasele bazei craniului);
 - **mezenchimul** provenit din **crestele neurale** (din care se vor forma structurile conjunctive organizate din zona mijlocie a feței, alături de alte țesuturi din aceste regiuni, de exemplu – cartilagiu, os, dentină, tendoane, derm, pia mater și arahnoida, neuroni senzoriali și stromă glandulară);
 - **mezenchimul placodal**;
 - **mezenchimul arcurilor faringiene** (din care se vor forma structurile conjunctive organizate ale acestora).

În zona de formare a creierului posterior, tubul neural se organizează segmentar sub forma a **8 rombomere**, care constituie originea nucleilor motori și senzitivi de releu ai nervilor cranieni III, IV, VI, XII (nervi cranieni somitici) și, respectiv, V, VII, IX, X și XI (nervi cranieni branhiomerici). Tubul neural este înconjurat lateral de mezoderm paraxial, care la rândul său se segmentează, formând **somitele** (începând cu cele occipitale și distal, de-a lungul viitoarei măduve a spinării).

Concomitent are loc migrarea celulelor crestelor neurale, asigurând formarea țesutului conjunctiv embrionar, de tip ectomezenchimal, necesar procesului de dezvoltare craniofacială (fig. 3.1.). Celulele au origine în zona creierului mijlociu și în primele două rombomere (zona creierului posterior) și se dispun ca două conglomerate celulare sub formă de benzi, de o parte și de alta a tubului.

Prima undă migratorie a celulelor crestelor neurale se face în sens rostral către zona de mezenchim dintre creierul anterior, veziculele optice și ectoblast, celulele pătrunzând în interiorul acesteia și contribuind la organizarea mezenchimală. Ele furnizează cea mai mare proporție din viitorul țesut conjunctiv al feței.

A doua undă migratorie este orientată ventral, către primul arc faringian.

Următoarele patru unde migratorii vor penetra arcurile faringiene 2, 3, 4 și 6.

Ultima undă migratorie, cea mai importantă, este mai degrabă un curent format din unde succesive, care participă la edificarea structurilor conjunctive organizate ale inimii, tractului respirator, tractului digestiv etc.

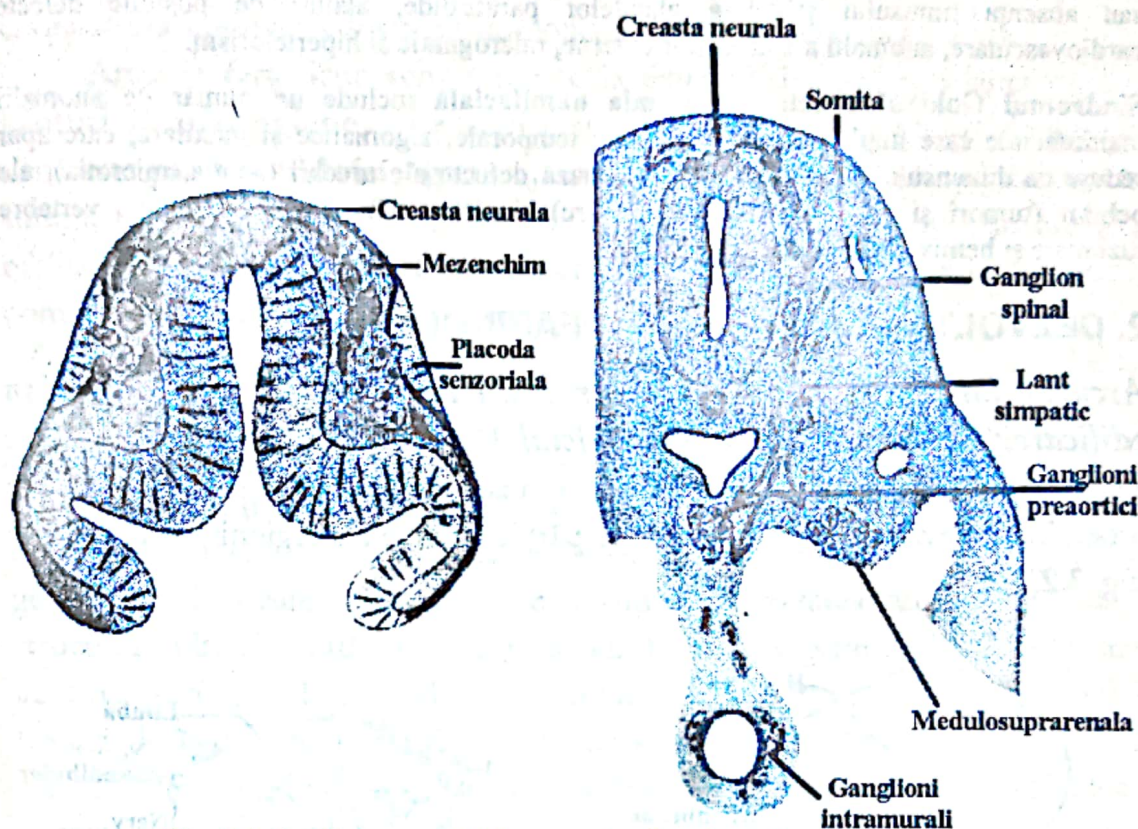


Fig. 3.1. Poziționarea celulelor creștelor neurale; procesul de migrare – adaptare după (Drews, 1998).

Considerații clinice

Celulele creștei neurale sunt esențiale pentru formarea majorității regiunii craniofaciale. Consecutiv, afectarea dezvoltării acestor celule determină malformații severe. Ele constituie o populație celulară foarte sensibilă și vulnerabilă (la compuși ca alcoolul sau acidul retinoic) deoarece sunt deficiente în superoxid dismutază și enzime de tip catalază, responsabile de distrugerea radicalilor liberi care lezează celulele.

Exemplele citate în literatura de specialitate includ:

- **Sindromul Treacher-Collins** sau **disostoza mandibulofacială**, cu hipoplazie maxilară datorită subdezvoltării oaselor zigomatice, hipoplazie mandibulară cu margine inferioară concavă, fisuri palpebrale cu direcție inferioară, coloboame ale pleoapei inferioare, malformații ale urechii externe și, ocazional, despicătură palatină. Deoarece toate țesuturile dintelui (cu excepția smalțului) și ale aparatului de suport dentar sunt derivate direct din celulele creștei neurale, această migrare incorectă în regiunea facială împiedică o dezvoltare dentară corectă. Boala are un caracter autosomal dominant. Se pare că un rol etiologic îl pot avea substanțele teratogene, de tipul acidului retinoic.

Sindromul Pierre Robin poate apare independent sau în asocieră. Sunt alterate structurile provenite din arcul faringian 1, cu precădere dezvoltarea mandibulei. Apare triada micrognatie, despicătura palatului și glosotoză. Rolul principal revine creșterii scăzute a mandibulei care determină, consecutiv, plasarea limbii posterior; aceasta nu se va retrage dintre procesele palatine, împiedicând astfel fuzionarea lor. Sindromul Pierre Robin poate fi prezent și în cazurile de oligohidramnios, când bărbia este compresată pe piept.

Sindromul DiGiorgio sau sindromul pungilor faringiene trei și patru include hipoplazia sau absența timusului și/sau a glandelor paratiroidice, alături de posibile defecte cardiovasculare, anomalii ale urechilor externe, micrognatie și hipertelorism.

Sindromul Goldenhar sau **microsomia hemifacială** include un număr de anomalii craniofaciale care implică de obicei oasele temporale, zigomatice și maxilare, care apar reduse ca dimensiuni și aplatizate. Se asociază defecte ale urechii (anotia, microtia), ale ochilor (tumori și chisturi dermoide oculare) și ale vertebrelor (spina bifida, vertebre fuzionate și hemivertebre).

2. DEZVOLTAREA ARCURILOR FARINGIENE

Arcurile faringiene reprezintă o structură tranzitorie cu rol decisiv în edificarea capului și gâtului embriofetal. Ele conferă un aspect caracteristic embrionului deoarece se pot observa clar în zonele laterale ale acestuia, ca niște proeminențe evidente; se formează pe părțile laterale ale regiunii orofaringiene (fig. 3.2.).

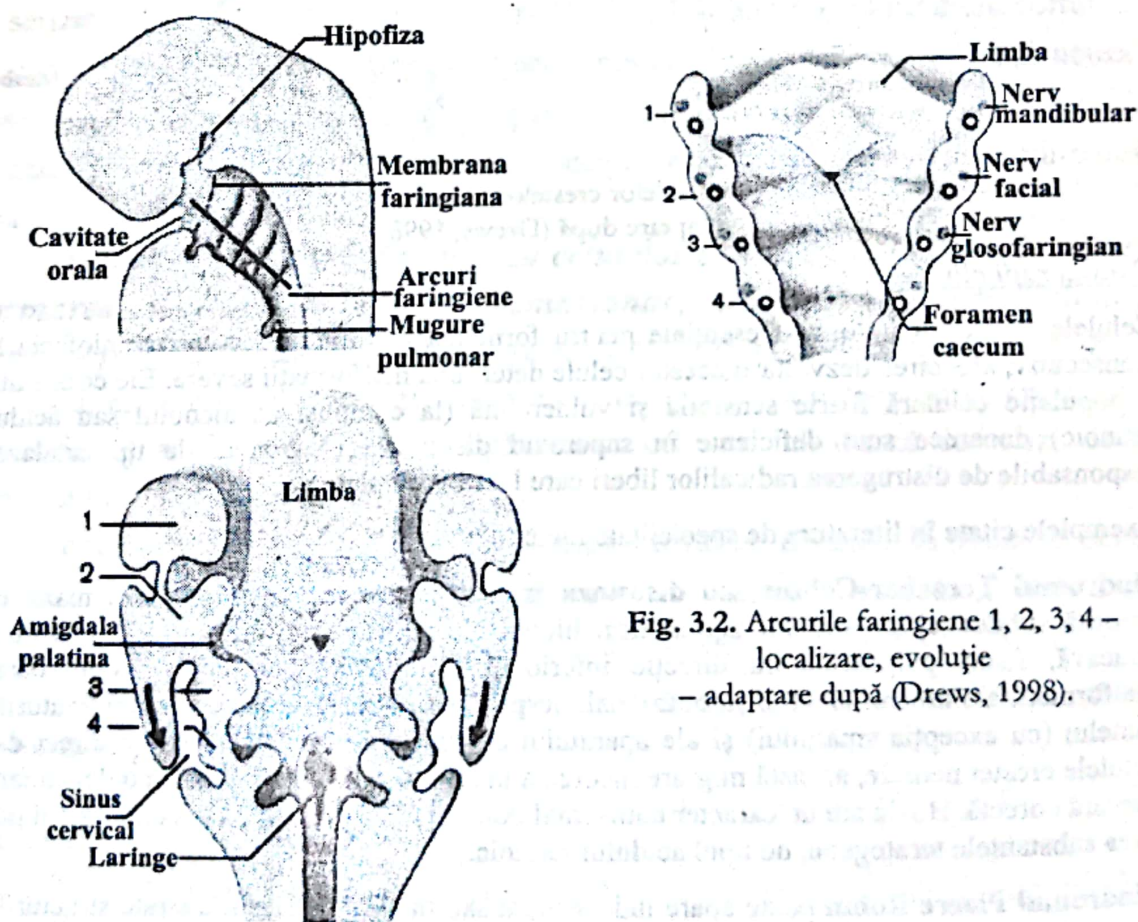


Fig. 3.2. Arcurile faringiene 1, 2, 3, 4 – localizare, evoluție – adaptare după (Drews, 1998).

Arcurile faringiene sunt în număr de 5, au formă cilindrică, pleacă în direcție laterală de pe peretele posterior al faringelui, trec pe sub baza craniului și se orientează medial spre omologii de pe partea opusă, care au o dispoziție similară.

Prima pereche de arcuri se găsește localizată în lateralul stomodeumului – cavitatea orală primitivă, și separă stomodeumul de proeminența cardiacă.

Arcurile faringiene sunt separate la exterior de șanțuri adânci numite **șanțuri ectofaringiene**, care au ca și corespondent la interior depresiuni denumite **șanțuri endofaringiene** (pungi faringiene). Șanțurile endofaringiene sunt dispuse de-a lungul peretelui intestinului faringian pe care, de altfel, îl edifică; ele pătrund adânc în mezenchimul înconjurător, dar nu stabilesc o comunicație deschisă cu cele ectofaringiene.

Conform datelor din literatura de specialitate, este demonstrat rolul **genelor homeobox** (existente în celulele creștelor neurale și prezente în structurile rombomerele de origine) în dezvoltarea arcurilor faringiene. Arcul faringian 1 conține celule ale creștelor neurale migrate din neuroectodermul creierului mijlociu și primele două rombomere. Celulele conțin un set aparte de gene homeobox care reflectă, în linie evolutivă, dezvoltarea tardivă a capului ca structură individualizată. Acest set include familia de gene **MSX** (MS datorită unei relații cu gena homeobox a segmentului de membru la *Drosophila*), **DLX** (legată de dezvoltarea membrilor la *Drosophila*) și **GOOSECOID**. Restul arcurilor conțin celule ale creștelor neurale care exprimă combinații variate ale genelor din familia **HOX** (pentru arcul faringian 2 – **HOXB1**, **HOXA2b2**, pentru arcul faringian 3 – **HOXA3b3**, **HOXA2b2**, pentru arcul faringian 4 – **HOXA2b2**, **HOXA3b3**, **HOXA4b4**).

Dezvoltarea arcurilor faringiene, a șanțurilor ectofaringiene și endofaringiene evocă formarea branhiilor la pești și amfibii. Deoarece la om nu apar branhiile – prin fuzionarea dintre șanțuri și pungi și degenerarea consecutivă – este indicată utilizarea termenului de faringian, în loc de branhial. La om, șanțurile ectofaringiene și endofaringiene au altă evoluție.

2.1. STRUCTURA ARCURILOR FARINGIENE

Structura morfologică este extrem de asemănătoare pentru toate perechile de arcuri faringiene.

Extern, ele sunt tapetate de ectoblast, iar intern, de endoblast. Excepție face arcul 1, tapetat de ectoblast, datorită formării sale anterior față de membrana orofaringiană care separă stomodeumul de intestinul primitiv anterior.

Fiecare arc faringian este constituit dintr-un ax mezoblastic central, format sub acțiunea inductivă a celulelor creștelor neurale migrate din rombomerele deja descrise. Acest ax central conține un element cartilaginos, un arc aortic numerotat ca și cel faringian (1-1, 2-2 etc.), un nerv cranian mixt, considerat ca ramură posttrematică și o ramură senzitivă pretrematică – ram colateral al nervului cranian al arcului faringian precedent.

Ramurile pretrematice sunt următoarele:

- din arcul faringian 1, din nervul cranian V se desprinde nervul oftalmic – V_0 ;
- din arcul faringian 2, din nervul cranian VII se desprinde nervul coarda timpanului (pentru arcul faringian 1);
- din arcul faringian 3, din nervul cranian IX se desprinde nervul timpanic (pentru arcul faringian 2);
- din arcul faringian 4, din nervul cranian X se desprinde nervul laringeu superior (pentru arcul faringian 3);
- din arcul faringian 6, din nervul cranian X (ramul laringeu inferior) se desprinde nervul ansa lui Galen (pentru arcul faringian 4).

• Arcul faringian 1

Arcul faringian 1 are evoluție dorsoventrală și extremitatea sa anterioară (liberă) se împarte în: **mugurele maxilar** (situat cranial) și **mugurele mandibular** (situat caudal), care va conține **cartilagiul Meckel**.

Acest cartilagiu se extinde de la o localizare anterioară, lângă linia medială, la o localizare posterioară, dar dispare curând, mandibula dezvoltându-se prin osificare de membrană. Porțiunea sa superioară/dorsală formează ciocanul și nicovalea urechii medii, porțiunea intermediară devine fibroasă, rezultând ligamentul sfenomandibular, ligamentul anterior al ciocanului și spina sfenoidului. Din **mugurele maxilar** se va organiza premaxilarul, maxilarul, osul zigomatic, și parte din osul temporal, iar din **mugurele mandibular** – mandibula. Din **mezoderm** rezultă mușchii masticației (temporalul, maseterul și pterigoidienii), burta anterioară a digastricului, milohioidianul, tensorul timpanic și tensorul palatin.

Inervația este asigurată de nervul V trigemen, prin ramurile maxilar (numai senzitiv) și mandibular. **Vascularizația**, reprezentată de arcul aortic primar, dispare, cu excepția unei mici zone care persistă sub forma arterei trigeminale, care vascularizează ganglionul trigeminal.

• Șanțul ectofaringian 1

Șanțul ectofaringian 1 este singurul care contribuie la structura definitivă a embrionului. Partea dorsală penetrează în mezenchimul subjacent și dă naștere conductului auditiv extern și suprafeței externe a membranei timpanice.

• Punga endofaringiană 1

Punga endofaringiană 1 formează în partea dorsală un diverticul în formă de tijă, care proximal rămâne subțire, rezultând trompa lui Eustachio, iar distal se lărgeste constituind cavitatea timpanică a urechii medii; suprafața internă a membranei timpanice este tapetată de endodermul pungi.

• Arcul faringian 2

Arcul faringian 2 este denumit și arc hioidian. El conține **cartilagiul Reichert** care dă naștere scăriței apoi, din partea dorsală se formează procesul stiloid al osului temporal și ligamentul stilohioidian, iar din partea ventrală – osul hioid (cornul mic și porțiunea superioară a corpului).

Musculatura care derivă este reprezentată de mușchiul stilohioidian, burta posterioară a digastricului, mușchii expresiei faciale, mușchiul auricular și mușchiul scăriței. **Inervația** este asigurată prin nervul VII facial; **vascular**, porțiunea superioară a arcului aortic 2 rezultă în artera stapediale.

• Șanțul ectofaringian 2

Șanțul ectofaringian 2 este închis prin proliferarea caudală a mezenchimului arcului 2, care depășește arcul 3 și 4 și fuzionează cu ridicătura epicardială, localizată distal. Astfel, șanțurile 2, 3 și 4 sunt obliterate, pierzând comunicarea cu exteriorul. Uneori totuși se pot menține, formând o cavitate tapetată ectoblastic, numită **sinus cervical**, care în mod normal dispare. Sinusul cervical poate însă persista sub formă de **chist cervical** sau se poate deschide la nivelul gâtului, printr-un conduct numit **fistulă branhială**. Chisturile sau fistulele se găsesc oriunde pe zonele laterale ale gâtului, de-a lungul marginii anterioare a mușchiului sternocleidomastoidian. Cel mai frecvent sunt localizate dedesubtul unghiului mandibulei. Nu sunt vizibile la naștere, dar devin evidente ca rezultat al creșterii în perioada copilăriei. O altă posibilă cauză pentru apariția chisturilor sau fistulelor este creșterea incompletă în direcție caudală a arcului faringian 2, ceea ce face ca rămășițe din șanțurile 2, 3 și 4 să rămână în contact cu suprafața, printr-un canal îngust. Fistulele branhiale interne sunt rare și apar când sinusul cervical este conectat cu lumenul faringelui printr-un canal mic, care se deschide de obicei în regiunea amigdaliană. O asemenea fistulă rezultă din ruptura membranei localizată între șanțul faringian 2 și punga 2, la un anumit moment în dezvoltare.

• Punga endofaringiană 2

Punga endofaringiană 2 este implicată în dezvoltarea amigdalei palatine, contribuind direct la edificarea reticulo-epiteliului caracteristic. Epiteliul de tapetare al pungii proliferază, formând muguri care vor penetra în mezenchimul înconjurător și care vor fi invadați de țesut mezodermic, transformându-se în primordiumul amigdalei palatine. Desăvârșirea organizării amigdalei are loc mai târziu (luna a treia – a cincea i.u.), când este invadată și populată de țesutul limfoid. O parte a pungii persistă, sub formă de fosă amigdaliană. În raport cu punga 2, din planșeul faringelui, se formează glanda tiroidă.

- **Arcul faringian 3**

Pentru **arcul faringian 3**, **cartilagiul** formează restul osului hioid (cornul mare și partea inferioară). **Musculatura** este reprezentată de mușchiul stilofaringian. **Inervația** este asigurată de nervul IX glosofaringian, iar **vascular**, arcul aortic 3 realizează partea proximală a carotidei interne și, probabil, o porțiune redusă din carotida externă.

- **Punga endofaringiană 3**

Punga endofaringiană 3 se deschide în două compartimente: dorsal (unde va forma, în săptămâna a cincea, glanda paratiroidă inferioară) și ventral (unde se unește cu corespondentul de pe partea opusă, organizând timusul); conexiunea cu faringele se obliterează.

- **Arcul faringian 4**

Cartilagiul determină formarea cartilagiului cuneiform și tiroidian al laringelui. **Musculatura** derivată constă în mușchiul cricotiroidian, mușchiul ridicător al palatului și mușchii constrictori ai faringelui. **Inervația** este asigurată de nervul X vag, prin nervul laringian superior. **Vascular**, arcul aortic 4 este la acest nivel persistent: pe partea stângă devine arcul aortei dintre artera carotidă stângă externă și artera subclaviculară stângă, pe partea dreaptă formează segmentul proximal al arterei subclaviculare drepte.

- **Punga endofaringiană 4**

Punga endofaringiană 4 se divide în două compartimente: dorsal (unde va forma glanda paratiroidă superioară) și ventral (în care se încorporează punga 5, care va forma corpul ultimobranhial care, la rândul său, constituie celulele parafoliculare ale tiroidei).

- **Arcul faringian 5 nu există la om.**

- **Arcul faringian 6**

Cartilagiul contribuie la structurarea cartilagiilor tiroidian, cricoidian, aritenoidian și corniculat al laringelui. **Mușchii** formați sunt mușchii intrinseci ai laringelui, mușchii constrictori inferiori ai faringelui și fibre din mușchiul striat superior al esofagului. **Inervația** este reprezentată de nervul X vag, prin ramul laringeu inferior. **Vascular**, arcul aortic 6 emite ramuri importante către mugurii de pulmon în dezvoltare: pe partea dreaptă realizează segmentul proximal al arterei pulmonare drepte, pe partea distală pierde conexiunea cu aorta și dispare, iar pe partea stângă formează segmentul proximal al arterei pulmonare stângi și ductul arterial (cu rol de șuntare a sângelui către aorta dorsală, în viața fetală).

3. FORMAREA CAVITĂȚII ORALE

Stomodeumul sau cavitatea orală primitivă este o depresiune ectodermică, situată în centrul viitoarelor structuri ale feței, aflate în dezvoltare.

Aproximativ în săptămâna a patra i.u. stomodeumul este localizat între placa neurală – rostral, placa cardiacă – caudal și arcul faringian 1 – lateral, fiind separat de intestinul primitiv anterior prin **membrana orofaringiană**; aceasta va degenera, permițând ulterior comunicarea. În jurul zilei 24 i.u., în urma divizării arcului faringian 1 în doi muguri – maxilar și mandibular, stomodeumul devine delimitat cranial de mugurele maxilar și distal de mugurele mandibular, iar rostral de proeminența frontală, care realizează separarea de creierul anterior, aflat în dezvoltare rapidă. Planșeul cavității orale primitive este tapetat de epiteliul care acoperă mezenchimul arcurilor faringiene 1, 2 și 3.

3.1. FORMAREA MUCOASEI ORALE

Viitoarea cavitate orală este acoperită de un **țesut epitelial** cu **origine dublă**, **ecto** și **endodermică**. Limita dintre epiteliul cu origine ectodermică și epiteliul cu origine endodermică este imprecisă. Limba, epiglota, faringele, dezvoltate din arcurile branhiale, sunt acoperite de epiteliul cu origine endodermică, iar obrații, gingiile și palatul sunt acoperite de epiteliul cu origine ectodermică. Acest epiteliu este format inițial dintr-un singur strat de celule, dar până în săptămâna a cincea – a șasea i.u. devine bistratificat, iar până în săptămâna a opta i.u. apare o îngroșare evidentă în zona laminei dentare vestibulare. În centrul acestei îngroșări, până în săptămâna a patrusprezecea i.u., celulele degenerază, conducând la separarea epiteliului de tapetare din teritoriul obraților și mucoasei alveolare și la formarea **vestibulului oral**. În paralel pliurile palatine ascensionează și se închid, astfel încât, în săptămâna a unsprezecea i.u., morfologia cavității orale adulte este conturată.

La nivel epitelial, în viitoarea **mucoasă orală specializată** a limbii, **papilele** se dezvoltă: în săptămâna a șaptea i.u. apar papilele circumvalate și foliate, urmează papilele fungiforme, iar în săptămâna a zecea i.u. – papilele filiforme; mugurii gustativi se dezvoltă concomitent.

Structura viitoarelor **mucoase de tapetare și masticatorii** este aproape în întregime definitivată până în săptămâna a zecea – a douăsprezecea i.u.: epiteliul realizează un anumit grad de stratificare; în țesutul mezenchimal/ectomezenchimal subjacent, în afara celulelor stelate, larg spațiate, în matricea amorfă încep să se acumuleze fibre de collagen (inițial fără orientare, pentru ca apoi, odată cu creșterea numărului să formeze fascicule) și

muguri capilari. Diferențele existente în mucoasa matură sunt deja evidente. În teritoriile care vor fi ocupate de **mucoasa de tapetare**, stratul bazal al epitelului are celule cuboidale, limita epitelio-mezenchimală este relativ rectilinie și țesutul conjunctiv conține mai puține celule și fibre comparativ cu cel al mucoasei masticatorii; tot aici, dar mai târziu, între săptămâna a șaptesprezecea – a douăzecea i.u., apar fibre elastice. În teritoriile care vor fi ocupate de **mucoasa masticatorie**, stratul bazal al epitelului prezintă celule prismatic înalte, iar membrana bazală care separă epitelul de țesutul conjunctiv subjacent este ondulată și bine definită. În intervalul cuprins între săptămâna a treisprezecea – a douăzecea i.u., stratificarea epitelială continuă, apar primele granule de keratohialină care diferențiază stratul spinos de stratul granulos, se individualizează citokeratine separate (pentru epitelul keratinizat și respectiv epitelul nekeratinizat), se instalează primele melanocite și primele celule Langerhans. Dacă inițial la suprafața epitelială mai existau celule hexagonale primitive, în final straturile epiteliale de suprafață ale mucoasei masticatorii prezintă parakeratinizare, care va persista până la erupția postnatală a dinților.

4. FORMAREA FEȚEI

În săptămâna a patra – a cincea i.u., **locul viitoareii fețe** este indicat de **proeminența frontală** nepereche, localizată central superior (constituind cea mai mare parte a zonei din fața capului), de **mugurii maxilari** situați lateral și **mugurii mandibulari** situați ventral. Proeminența frontală marchează debutul proceselor proliferative, astfel încât în săptămâna a cincea – a șasea i.u. toate primordiile majore care sunt implicate în formarea feței și a maxilarelor se pot distinge clar.

4.1. EVOLUȚIA MUGURILOR FEȚEI

Acest stadiu de dezvoltare este marcat de **proliferarea și migrarea ectomezenchimului** responsabil de constituirea **cavităților nazale primitive** (fig. 3.3.). În aproximativ ziua 28 i.u., în interiorul ectodermului proeminenței frontale, sub influența inductivă a creierului anterior, se dezvoltă două îngroșări, rostral și lateral față de deschiderea stomodeumului. Aceste îngroșări sunt **placodele senzoriale olfactive/nazale**.

Proliferarea mezenchimului subjacent placodelor împinge eminența frontală înainte și determină invaginarea placodelor, transformându-le în **fose nazale primitive**. Fiecare invaginare este delimitată de o ridicătură în formă de potcoavă, numită **proeminență nazală**. Această proeminență are două zone, corespunzătoare brațelor potcoavei: lateral (extern) – **mugure nazal lateral** și medial (intern) – **mugure nazal medial**. Între cele doi muguri nazali mediali există o arie depresată, denumită **mugure frontonazal**.

Astfel, fața devine limitată de proeminența frontală, mugurii nazali pereche de o parte și de alta a acesteia și mugurii maxilari pereche în unghiurile laterale extreme.

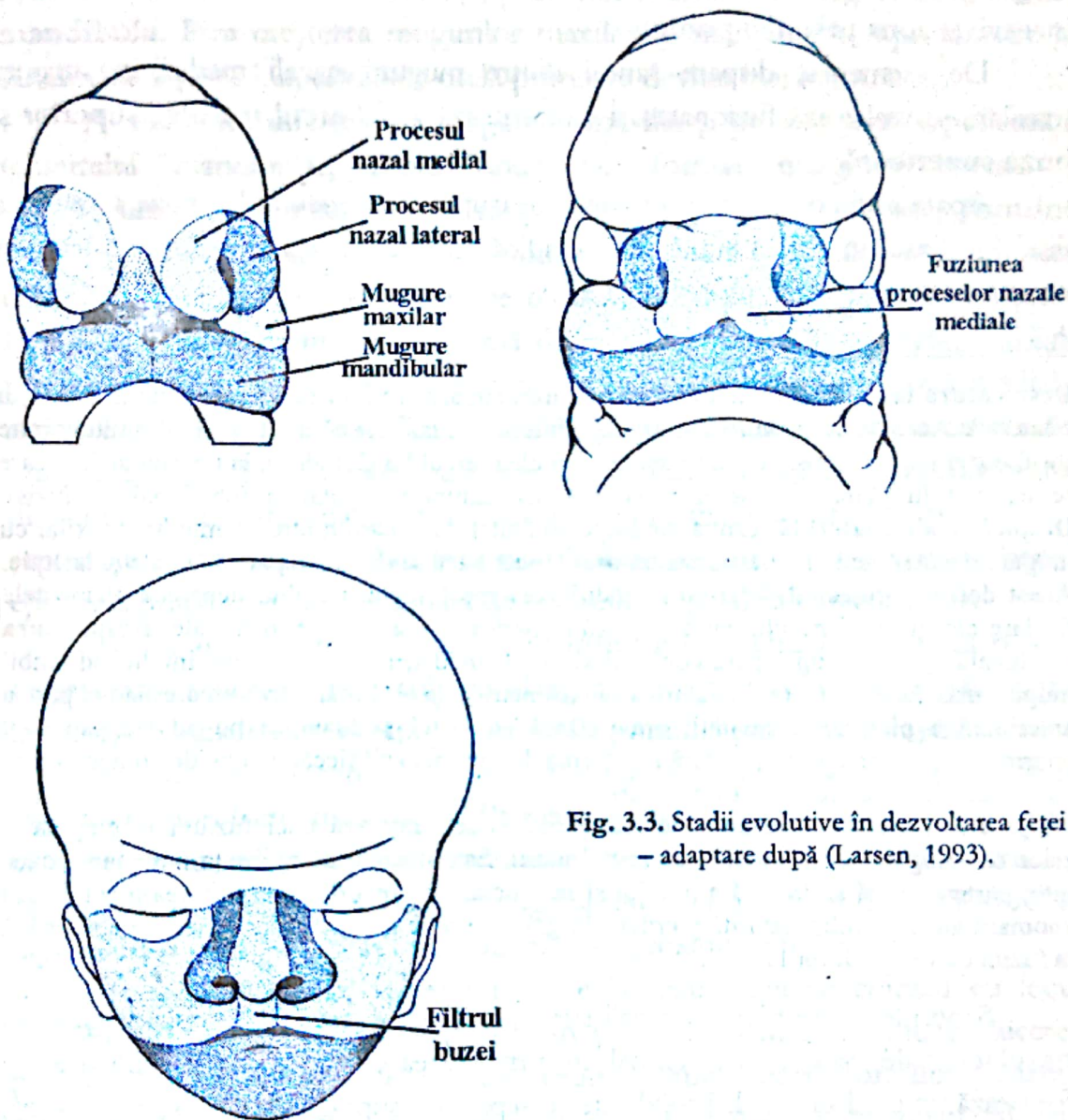


Fig. 3.3. Stadii evolutive în dezvoltarea feței
– adaptare după (Larsen, 1993).

Nasul se formează din cinci proeminente faciale: proeminența frontală realizează rădăcina, mugurii nazali mediali – dosul nasului și vârful iar mugurii nazali laterali – aripile nasului; procesul frontonazal și mugurii nazali mediali vor forma zona medială a nasului. La nivelul foselor nazale, epiteliul olfactiv de tapetare apare mai târziu. În acest stadiu fosele nazale comunică cu stomodeumul printr-un șanț.

Următoarea etapă este reprezentată de expansiunea mugurilor maxilari. Aceștia cresc în dimensiuni, se orientează către linia medioventrală, apropiindu-se succesiv de mugurii nazali lateral și medial corespunzător, de

care sunt separați prin șanțuri individualizate. Creșterea favorizează deplasarea fiecărui mugure nazal medial către linia medioventrală. Cei doi muguri nazali mediali vor fuziona, iar procesul frontonazal dispare. Din unirea celor doi muguri nazali mediali rezultă **zona de maxilar anterior** în care sunt localizați incisivii și zona palatului primitiv.

De asemenea, dispare șanțul dintre mugurii nazali mediali și mugurii maxilari, se realizează fuzionarea și se formează astfel **arcul maxilar superior** și **buza superioară**.

Apare astfel o ridicătură continuă deasupra stomodeumului, buza superioară fiind localizată în partea superioară a ridicăturii; **filtrul buzei** reprezintă linia de unire a mugurilor nazali mediali (fig. 3.3.).

Considerații clinice

Despicătura labială este o malformație a buzei superioare (buză de iepure), unilaterală sau bilaterală. Această despicătură are aspecte diferite: de la o creștătură la nivelul limitei dintre roșul buzei superioare și versantul extern – pielea (arcul lui Cupidon), la un șanț adânc, care se extinde în planșeul foselor nazale – despicătură velopalatină (cheilopalatoschizis). **Despicătura unilaterală** rezultă din imposibilitatea fuzionării dintre un mugure maxilar cu mugurele nazal medial corespunzător, astfel încât buza se divide în părți mediale și laterale. Acest defect congenital determină modificarea morfologiei nasului, deoarece elementele tisulare ale buzei și nasului sunt trase către partea opusă zonei nefuzionate. **Despicătura bilaterală** (gură de lup) apare conform aceluiași model, lipsa de fuziune implicând ambii muguri maxilari; ea poate fi simetrică sau asimetrică, și este mai gravă, interesând și partea anterioară a plafonului cavității orale. Dacă contactul și fuziunea nu au loc sau sunt anormale, apare câte o despicătură sub formă de șanț la locul fiecărei zone de contact dintre zona medială și cei doi muguri maxilari.

Despicătura labială medială este foarte rară și se datorează unei fuziuni incomplete a celor doi muguri nazali mediali cu septul nazal. Este însoțită de prezența unui șanț adânc între partea stângă și dreaptă a nasului și se asociază cu retard în dezvoltarea mentală sau anomalii ale creierului datorită pierderii în grade variate a structurilor liniei mediale, până la fuziunea ventriculilor laterali.

Șanțurile dintre mugurii nazali laterali și mugurii maxilari se numesc **șanțuri nazolacrimale**. Șanțul nazolacrimonar are următoarea evoluție: epiteliul din planșeu formează un cordon epitelial solid care se separă de suprafață și care se va tuneliza, formând **ductul nazolacrimonar**. Terminația sa superioară se lărgeste pentru a rezulta **sacul lacrimal**. Ductul deja format, cei doi muguri (maxilar și nazal lateral) fuzionează, prin umplerea cu mezenchim. Ductul nazolacrimonar merge de la unghiul medial al ochiului până în meatul inferior al cavității nazale.

Structurile care se formează din fuzionarea mugurilor nazali mediali sunt denumite **segment intermaxilar**: porțiunea medie a buzei superioare, zona centrală a maxilarului anterior și palatul primitiv. Segmentul intermaxilar se continuă cu porțiunea rostrală a septului nazal, format de proeminența frontală.

Mugurii maxilari se dezvoltă apoi, pentru a forma **obrajii** și **maxilarele**. Formarea **maxilarului superior** este mai complexă, implicând

fuzionarea dintre cei doi muguri maxilari și cei doi muguri nazali mediali. Simultan, are loc o expansiune a **mugurilor mandibulari** care la rândul lor cresc cu orientare medială, ectomezenchimul lor fuzionând central. Se formează astfel **buza inferioară** și, prin unirea celor doi muguri mandibulari, **mandibula**. Prin creșterea mugurilor maxilari și mandibulari, aproximativ în săptămâna a șasea i.u., cavitatea orală primitivă devine mai îngustă.

Pe marginea inferioară a mugurelui maxilar și pe marginea superioară a mugurelui mandibular, acolo unde s-a format marginea laterală a stomodeumului, epiteliul începe să prolifereze și să se îngroașe, formând **epiteliul odontogenic** (formator de dinte). În ziua 37 i.u., când mugurii sunt complet fuzionați, se poate distinge o placă continuă de epiteliu îngroșat – **banda epitelială primară**, cu formă de arc. Pentru maxilar, banda epitelială primară se formează din patru puncte separate de proliferare: două mediale, asociate cu cei doi muguri nazali mediali, și două laterale, asociate cu cei doi muguri maxilari. Pentru mandibulă, banda epitelială primară se formează numai din două zone, câte una pentru fiecare mugure mandibular. În săptămâna a șaptea i.u., prin formarea **laminei vestibulare**, ca urmare a diviziunii benzii epiteliale primare, buzele se separă de regiunile gingivale ale maxilarelor.

Tot la acest moment, apare **primordiumul urechii externe**, ca o serie de șase mici ridicături, tuberculii lui Morgani, situați pereche (trei superior, trei inferior) pe buzele extremității posterioare a primului șanț ectofaringian.

Nasul este la început lat și plat. Mai târziu se ridică, se prelungește și se îngustează, prin formarea vârfului. Pe măsura îngustării nasului, capul se lărgeste în spatele primordiilor optice, pentru a le orienta înainte și a favoriza vederea binoculară. În poziționarea ochilor, unghiul dintre ei descrește de la $150-160^\circ$ în săptămâna a șasea, la 100° la opt săptămâni și aproximativ 60° la adult.

Gura s-a îngustat, iar extremitățile laterale originale coincid cu locul adiacent urechii în care mugurii maxilari și mandibulari s-au unit. Reducerea progresivă a cavității orale are ca rezultat definitivarea **obrajilor**. **Bărbia** reprezintă creșterea anterioară a mugurilor mandibulari fuzionați medial. Simple pliuri de piele se întâlnesc pentru a forma **pleoapele**. Ele fuzionează în săptămâna a noua i.u. și nu se redeschid până în luna a șaptea i.u.. Pe măsură ce, în luna a doua i.u., maxilarul inferior și fața cresc, **urechea externă** este mutată dorsolateral, până la poziția definitivă.

Până la sfârșitul lunii a doua, fața a asumat caracterele umane.

5. FORMAREA PALATULUI

Palatul este o structură osoasă arcuită transversal și anteroposterior, care separă gura de fosele nazale constituind simultan plafonul cavității orale și

planșeul cavității nazale. În dezvoltare, inițial există o cavitate oronazală comună, delimitată anterior de **palatul primitiv** și ocupată de limba în dezvoltare. Separarea cavității orale de cavitatea nazală are loc prin formarea palatului secundar. **Palatul propriu-zis, definitiv, include componente primitive și secundare** (fig 3.4.).

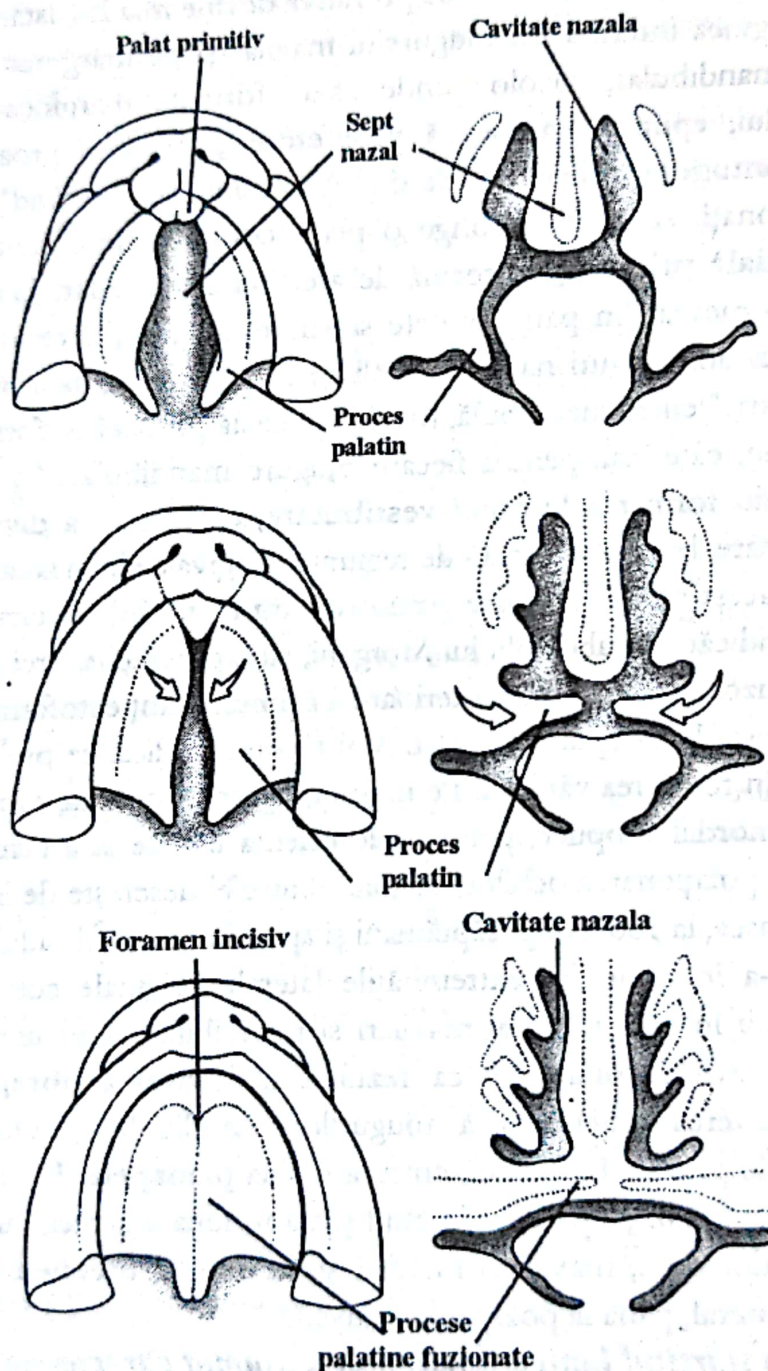


Fig. 3.4. Stadii evolutive în formarea palatului
– adaptare după (Larsen, 1993).

După cum s-a precizat anterior, **palatul primitiv** se formează în urma fuzionării dintre procesul frontonazal și mugurii nazali mediali, ulterior

intervenind și mugurii nazali laterali. El separă sacul nazal de cavitatea orală primitivă. În dezvoltarea nasului, mugurii nazali laterali și mediali fuzionează în planșeul sacului nazal, constituind un sept longitudinal epitelial. Când mezodermul proliferază și invadează aria septului, apare o bandă orizontală de țesut. Din aria de mezoderm se vor dezvolta elementele cartilaginoase și osoase. Se edifică astfel palatul primitiv, viitoarea structură intermaxilară. Palatul primitiv se finalizează la nivelul feței, adiacent viitorului loc al buzei superioare. El formează un “pod” mezodermic natural în care se desfășoară fuziunea centrilor de creștere maxilare și premaxilare, fără ca ectodermul care intervine să fie absorbit.

În săptămâna a șaptea – a opta i.u., mezodermul din fiecare mugure maxilar proliferază și crește medial, pentru a forma **procesele palatine**. Mugurii maxilari întâlnesc fețele laterale ale limbii, care în această etapă este în contact cu baza craniului (plafonul stomodeumului), de pe care se desprinde septul nazal. În acest moment apar procesele palatine care sunt direcționate inferomedial, în contact cu fețele laterale ale limbii. Pe măsura creșterii feței embrionare și a septului nazal, limba se retrage și cele trei procese (septale și palatine) fuzionează pe linia medială, formând **palatul definitiv**. Fuzionarea are loc la început cu marginea posterioară a palatului primitiv, în regiunea premaxilară, apoi progresează anteroposterior, până la definitivare – sfârșitul lunii a treia i.u. Limita dintre **palatul primitiv** și **palatul secundar** este marcată de existența foramenului incisiv (conductul palatin anterior).

Fuzionarea dintre pliuri indică existența unei forțe intrinseci la nivelul lor, care ar putea fi datorată concentrației crescute de glicozaminoglicani care atrag apa, determinând turgescența pliurilor, alături de prezența fibroblastelor contractile în mezenchim. De asemenea, este obligatorie eliminarea stratului ectodermic de suprafață al pliurilor.

Date recente din literatura de specialitate indică faptul că, în momentul contactului dintre pliuri, epiteliiile vin și ele în contact direct, formând o singură linie de unire medială.

Pentru ca stabilirea joncțiunii să se poate produce, cu 24-36 ore înainte sinteza de ADN intraepitelială este sistată, celulele epiteliale de suprafață mor și se exfoliază, iar celulele epiteliale bazale, caracterizate prin prezența carbohidraților de suprafață – care permit adeziunea intercelulară și stabilirea de joncțiuni – devin expuse. Prin apropiere, se realizează o linie celulară medială formată din două straturi de celule epiteliale bazale, care însă trebuie eliminată. Deși diviziunea celulară continuă, ritmul de diviziune este mai mic comparativ cu ritmul de creștere a pliurilor palatine, astfel încât linia devine din ce în ce mai subțire, rămâne formată dintr-un singur strat celular care ulterior

se dezagregă, rezultând insule discrete de celule epiteliale, care păstrează încă o membrană bazală. Apoi membrana bazală dispare și celulele epiteliale pierd complet trăsăturile tipice pentru epitelii, căpătând trăsături fibroblast-like și transformându-se în celule mezenchimale.

Rezultatul final al fuzionării este tradus prin apariția **rafeului median**, pe linia mediană a palatului. Partea anterioară a palatului secundar va forma os, rezultând **palatul dur**. Mai posterior, unde palatul nu se unește cu septul nazal, nu are loc un proces de osificare, rezultând astfel **palatul moale**.

Considerații clinice

Uneori, despicăturile buzei și ale maxilarului anterior au drept cauză de apariție o dezvoltare defectuoasă a palatului primar, astfel încât apar despicături palatine în paralel cu despicături faciale corespondente. Consecutiv afectării dezvoltării faciale după modelul normal, procesele palatine sunt împiedicate de a veni în contact când ajung în poziție orizontală. Astfel, despicăturile palatului primar sunt frecvent însoțite de despicături ale palatului secundar.

Dacă despicăturile palatine se instalează fără corespondent facial, cauzele sunt diferite și anume: imposibilitatea pliurilor palatine de a stabili contact, fie prin lipsă de creștere, fie prin afectarea mecanismului de ridicare a pliurilor; eșecul de fuzionare după stabilirea contactului, prin persistența epitelului de acoperire care nu se resoarbe; ruperea zonei de fuziune, după ce aceasta a fost stabilită; fuzionare incompletă defectuoasă, datorată țesutului mezenchimal al pliurilor; imposibilitatea de retragere a limbii dintre pliurile palatine, datorită migrației.

Despicăturile palatului primar, anterior față de foramenul incisivilor, rezultă din lipsa de fuziune a proceselor palatine laterale cu procesul palatin primar. În mod normal, cei patru incisivi maxilari se dezvoltă în segmentul palatin medial anterior, iar caninii și molarii în segmentul palatin lateral. În cazul existenței unei despicături în palatul primar, dinții adiacenți lipsesc complet sau sunt malformați.

Despicăturile palatului secundar, posterior față de foramenul incisivilor, au aspecte diferite, deoarece dezvoltarea acestuia se face în sens anteroposterior. Defectele congenitale de acest tip sunt datorate lipsei de fuziune dintre procesele palatine laterale, unul cu altul și cu septul nazal. Astfel, gradul de despicătură variază de la uvula bifidă, forma cea mai simplă, la o despicătură completă care cuprinde palatul dur și palatul moale. Aceste despicături palatine complexe, care afectează atât palatul dur, dar și palatul moale, sunt datorate lipsei de creștere și de fuziune a procesului palatin anterior primar și a proceselor palatine laterale, unele cu altele și cu septul nazal. Ele determină defecte de vorbire și de înghițire.

6. DEZVOLTAREA LIMBII

Dezvoltarea limbii începe aproximativ în săptămâna a patra i.u. (fig. 3.5.) Inițial, arcurile faringiene proliferază și se unesc median, sub cavitatea orală primitivă. Pe fața internă a mugurelui mandibular a arcului faringian 1 mezenchimul proliferază rapid și formează trei proeminențe: una în mijloc – **tuberculul impar**, și alte două de o parte și de alta a primei – **proeminențele linguale**. Tuberculul impar nu are un rol semnificativ în

dezvoltarea limbii. În săptămâna a șasea i.u., proeminențele linguale laterale cresc în dimensiuni, depășesc tuberculul impar și fuzionează una cu alta, constituind **membrana mucoasă** a celor două treimi anterioare ale limbii. Planul de unire dintre proeminențele linguale laterale este indicat de **sulcusul median** și, intern, de către **septul median fibros**.

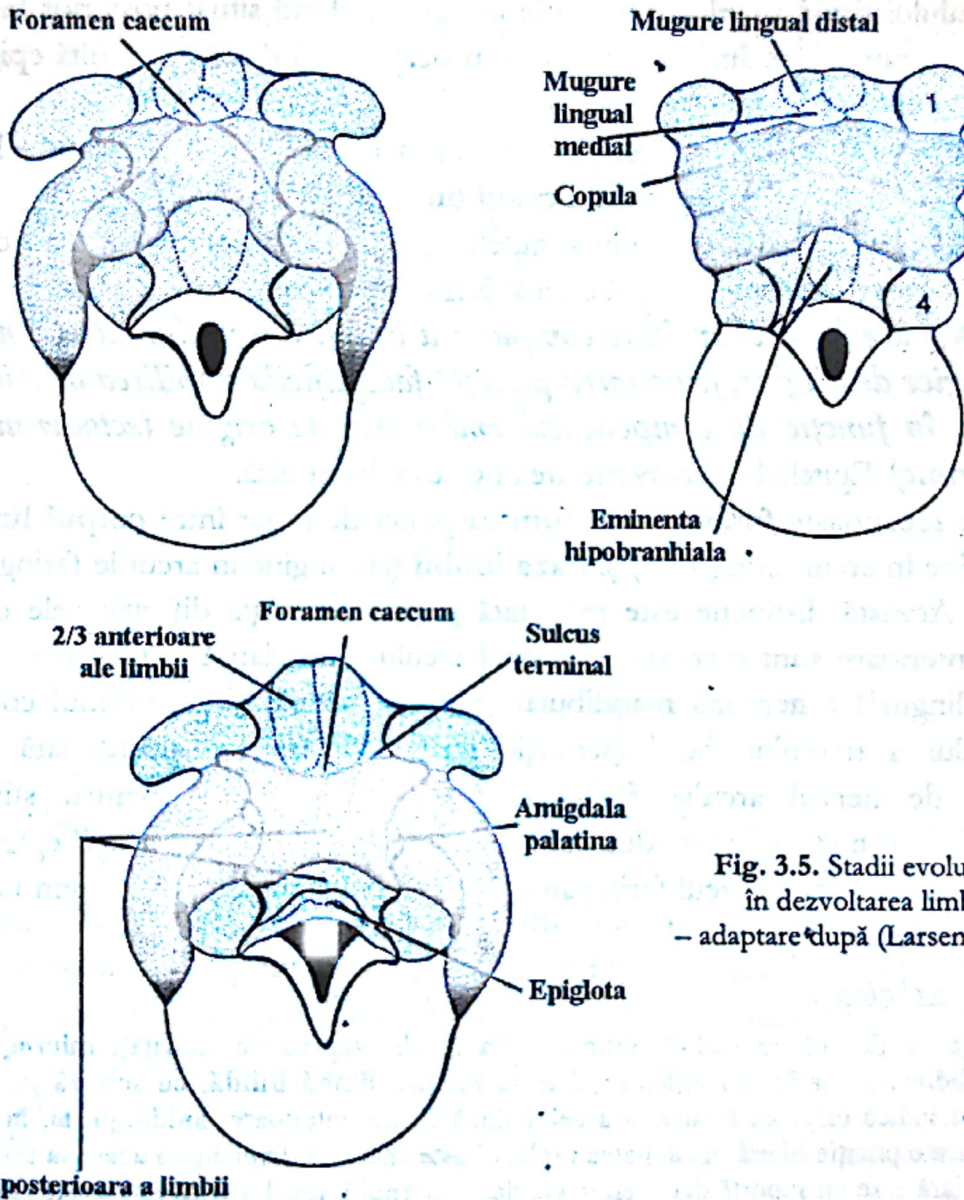


Fig. 3.5. Stadii evolutive în dezvoltarea limbii
— adaptare după (Larsen, 1993).

Rădăcina limbii are origine în **eminența hipobranhială** — o altă protuberanță mare, dezvoltată pe seama arcului faringian 3, care se unește cu mezenchimul arcului faringian 1; arcul 3 crește mai rapid decât arcul 2, excluzând mezenchimul acestuia din implicarea în dezvoltarea ulterioară a limbii. Eminența hipobranhială are două zone: **copula** (His) responsabilă de formarea mucoasei de tapetare a rădăcinii și **furcula** (His) responsabilă de

formarea epiglotei. Fuzionarea dintre diferitele componente ale limbii se realizează în paralel cu expansiunea în lungime și lățime. **Sulcusul terminal** este un șanț în formă de V, cu vârful anterior, care demarchează corpul de rădăcină; este localizat în spatele papilelor circumvalate care vor caracteriza mucoasa feței dorsale a limbii. Între copulă și vârful sulcusului terminal există un orificiu – **foramen caecum**, care marchează punctul de origine al diverticulului tiroidian; el persistă și la maturitate, fiind situat posterior față de papilele circumvalate. Imediat în spatele proeminenței din care rezultă epiglota este situat **orificiul laringian**, flancat de proeminențele aritenoide.

Limba capătă independență în cavitatea orală datorită separării sale de planșeul oral. Se formează astfel **sulcusul lingual**.

Mușchii limbii rezultă din somitele occipitale care au migrat anterior; se menține aceeași inervație (nervul cranial XII – hipoglos).

Deși are loc o dezvoltare complexă a limbii din mai multe elemente morfologice de origine, fuzionarea perfectă face dificilă stabilirea diferitelor teritorii, în funcție de componentul embrionar de origine (ectodermic și endodermic). Epiteliul de acoperire are origine endodermică.

Se recunoaște **foramen caecum** ca punct de reper între **corpul limbii** (cu origine în arcul faringian 1) și **baza limbii** (cu origine în arcurile faringiene 3 și 4). Această distincție este reflectată și prin inervația diferită: cele două treimi anterioare sunt innervate de nervul arcului faringian 1 – trigemen, prin ramura linguală a nervului mandibular (senzație tactilă) și prin ramul coarda timpanului a nervului facial (senzație gustativă); treimea posterioară este innervată de nervul arcului faringian 3 – glosofaringian (pentru stimuli senzoriali); o mică regiune din treimea posterioară, situată lângă epiglota, deoarece are origine în arcul faringian 4, este innervată de nervul vag, prin ramul laringeu superior.

Considerații clinice

Anomaliile de dezvoltare includ: **macroglosia** (limbă supradimensionată), **microglosia** (limbă subdimensionată) sau **aglosia** (absența limbii); **limbă bifidă**, cu scizură pe linia medie care indică originea bilaterală a celor două treimi anterioare; **ankiloglosia**, în care limba nu are o poziție liberă în cavitatea orală, ci este ancorată de planșeul acesteia printr-o bandă tisulară care nu suportă degenerare celulară – frenul lingual, extins în această situație până la vârful limbii.

7. DEZVOLTAREA CRANIULUI

Oasele craniului sunt denumite în raport cu localizarea: dacă se dezvoltă adiacent creierului, contribuind la protecția acestuia, formează **neurocraniul**; dacă aparțin feței sau maxilarelor, realizează **viscerocraniul**. O altă configurație definește trei compartimente: **bolta craniului**, **baza craniului** și **fața** (fig. 3.6.).

Dezvoltarea neurocraniului și a viscerocraniului se face atât după model cartilaginos, cât și membranos (fig. 3.7.).

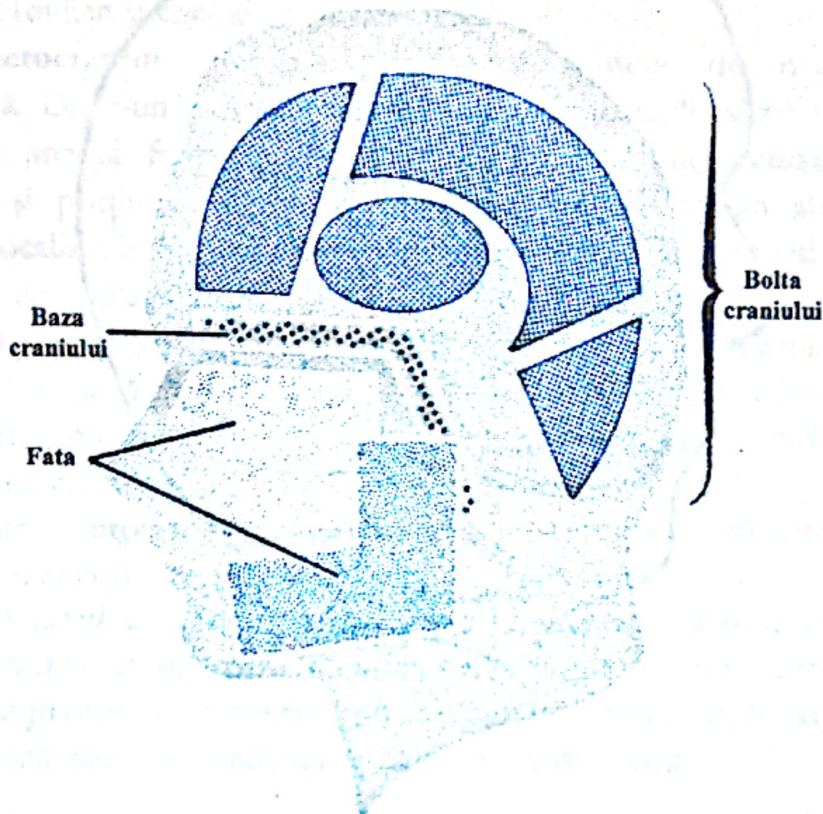


Fig. 3.6. Reprezentare schematică a compartimentării craniului
– adaptare după (Ten Cate, 1998).

Neurocraniul cartilaginos sau condrocraniul are ca punct de plecare primele cartilagii care apar la nivelul viitorului craniu (în ansamblu) și care vor da naștere osului etmoid, sfenoid, capsulelor otice, porțiunii pietroase a temporalului și occipitalului. Inițial apar **centri individualizați de cartilagiu** situați ventral față de creier, dar aceștia fuzionează curând, realizând un singur cartilagiu continuu, care se va uni cu centri de osificare pentru aripa mare și mică a sfenoidului.

Neurocraniul membranos se dezvoltă (în săptămâna a douăsprezecea i.u.) din **centri de osificare intramembranară** mici, constituiți în banda subțire de mezenchim care acoperă creierul ca o capsulă. Din acești centri de osificare apar oasele plate ale bolții craniene: frontalul, parietalul, partea interparietală a oaselor occipitale. Aceste oase sunt separate între ele prin suturi de țesut conjunctiv dens, fibros, numite fontanele. Fontanelele se închid după naștere, rolul lor fiind adaptarea oaselor creierului la creșterea în dimensiuni a acestuia.

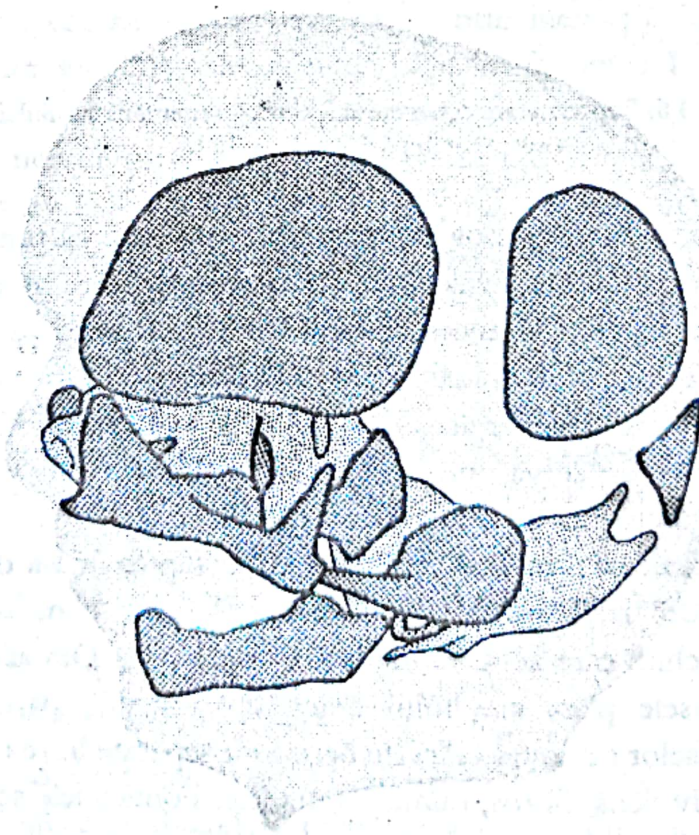
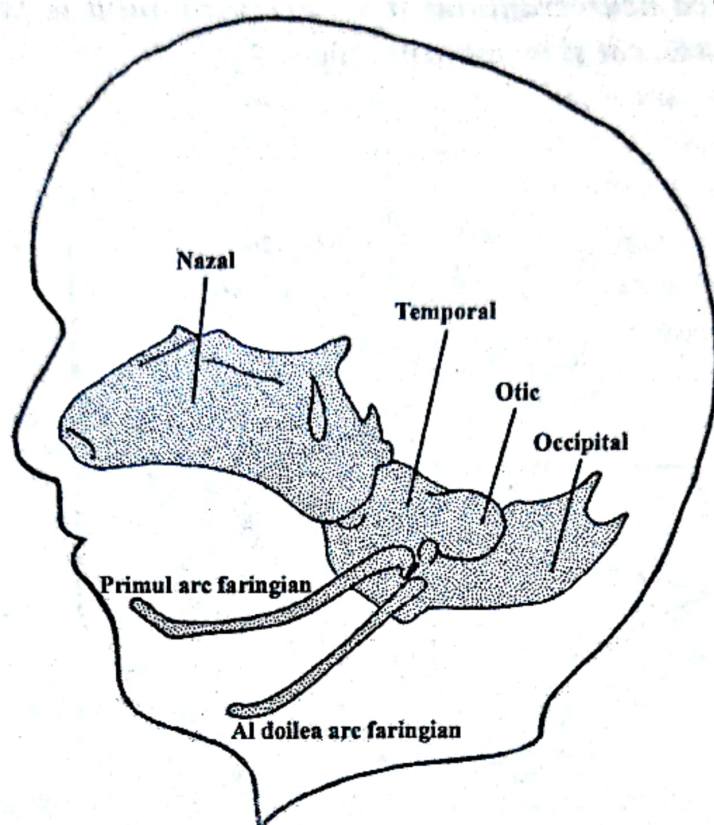


Fig. 3.7. Reprezentare schematică a teritoriilor craniului, dezvoltate prin osificare endocondrală și endoconjunctivă – adaptare după (Ten Cate, 1998).

Viscerocraniul cartilaginos se formează din elementele cartilaginoase ale arcurilor faringiene 1 și 2 și include: oasele mici ale urechii medii, cornul mic și partea superioară a hioidului, procesul stiloid, alături de cartilagiul tiroidian și cricoidian ale laringelui.

Viscerocraniul membranos implică puncte de osificare de membrană. Dintr-un punct de osificare de membrană localizat în mugurele maxilar al arcului faringian 1 se va forma maxilarul, premaxilarul, osul zigomatic și porțiunea scuamoasă a temporalului. Dintr-un alt punct de osificare, localizat în mezenchimul mugurelui mandibular al arcului faringian 1, lateral față de cartilagiul Meckel, se va forma corpul mandibulei sub forma unei zone mici de os, dreptunghiulare, atașat anterior de cartilagiul Meckel și posterior de o piesă de cartilagiu (în formă de morcov) care va deveni condilul mandibulei. Condilul este inițial cartilaginos, apoi se transformă în os prin osificare endondrală.

Pentru neurocraniul și viscerocraniul membranos pot să apară **cartilagii de creștere secundare**, pentru a realiza o creștere rapidă.

Maxilarul și mandibula își dezvoltă procesul de osificare dintr-un singur centru de osificare membranară, legat de un nerv și de un cartilagiu primar. Se formează un compartiment neural, legat de nerv, și un compartiment alveolar, legat de dinții în dezvoltare.

8. DEZVOLTAREA MANDIBULEI

Dezvoltarea mandibulei are ca punct de plecare interiorul mugurelui mandibular al arcului faringian 1. Ea se face prin osificare de membrană. Deși acest proces este dependent de poziția cartilagiului Meckel, acest cartilagiu nu intervine în formarea de os. Un rol important însă, tot ca relație pozițională, îl are **nervul alveolar**, ram din nervul mandibular (nervul arcului faringian 1) (fig. 3.8.).

Mandibula conține elemente nervoase, alveolare și musculare, iar procesul de creștere este definitivat prin apariția **cartilagiilor secundare**.

În săptămâna a șasea i.u., **cartilagiul Meckel** se poate observa ca o extensie solidă (comparată cu un bastonaș), tapetată de o capsulă fibrocelulară, de la capsula otică (posterior) la zona de fuzionare a mugurilor mandibulari (anterior). Cele două cartilagii nu fuzionează central, între ele există un strat fin de mezenchim.

Inervația este esențială. Nervul mandibular se dispune în relație strânsă cu cartilagiul, pe două treimi din lungimea acestuia, punct în care se ramifică în **nervul lingual** și **nervul alveolar inferior**, localizați pe partea medială și respectiv laterală a cartilagiului. Nervul alveolar inferior se ramifică apoi, anterior, în două ramuri: **ramura incisivă** și **mentonieră** (fig. 3.8.).

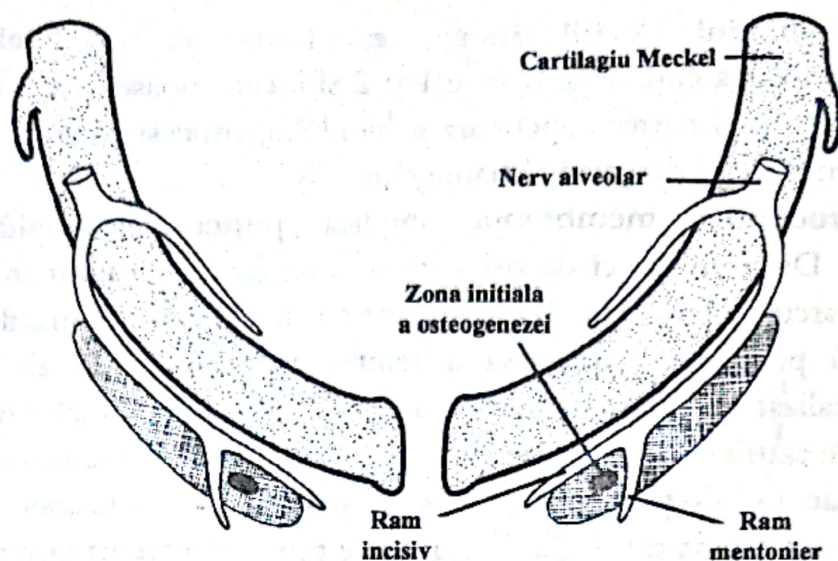


Fig. 3.8. Dezvoltarea mandibulei, raportul cu cartilagiul Meckel și nervul alveolar – adaptare după (Ten Cate, 1998).

În unghiul format de acest nerv și ramurile incisivă și mentonieră, pe partea laterală a cartilagiului Meckel, apare o **condensare de mezenchim** în săptămâna a șasea i.u. În săptămâna a șaptea i.u. începe osificarea intramembranară, cu formarea primului os din mandibulă. Apoi, procesul de osificare diseminează rapid, anterior cu orientare mediană și posterior către punctul de bifurcație al nervului mandibular în nervul alveolar inferior și nervul lingual.

Anterior, formarea de os se face sub forma a **două plăci osoase** – **placa laterală** (extern) și **placa medială** (intern), al căror punct comun este localizat sub **nervul incisiv**. Cele două plăci se extind anterior și medial, pentru a se apropia de plăcile osoase omologe ale mugurelui mandibular corespondent; ele nu fuzionează decât postpartum. Cele două plăci își continuă creșterea și se vor uni, formând un **canal** care include, în interiorul său, **nervul incisiv**. **Posterior**, până la punctul unde nervul mandibular se ramifică în nervul alveolar inferior și lingual, printr-un proces similar de osificare, se formează un **șanț** osos care ulterior se va închide, devenind **canal**. El conține **nervul alveolar inferior**, de la punctul de origine spre mijloc. Astfel, există un canal în interiorul osului, cu direcție postero-anterioară. Canalul începe în punctul numit **lingula**, care corespunde ramificării nervului mandibular și intrării nervului alveolar în corpul mandibulei. El conține **nervul alveolar inferior** pe toată lungimea sa, până la bifurcația în nerv incisiv și nerv mentonier, apoi se continuă pe direcția **nervului incisiv**.

Considerații clinice

Această organizare se reflectă în structura mandibulei adulte. Fiecare jumătate a mandibulei este străbătută de canalul mandibular care conține mănunchiul vasculonervos alveolar

inferior. Canalul mandibulei pleacă de la gaura mandibulei (prin care pătrunde nervul mandibular), merge în jos și înainte și apoi se bifurcă: ramura laterală (care conține nervul mentonier) se termină cu gaura mentonieră de pe fața anterioară a corpului; ramura medială (care conține nervul incisiv) continuă traiectul canalului mandibulei și se termină sub rădăcina dinților incisivi.

Ramul mandibulei se formează printr-o osificare extensivă orientată posterior în mezenchimul arcului faringian 1, cu orientare divergentă de cartilagiul Meckel (fig. 3.9.). Punctul de divergență corespunde în mandibula adultă lingulei, respectiv locului de intrare al nervului alveolar inferior în nervul mandibulei.

Structurarea corpului și ramului mandibulei are loc până în săptămâna a zecea i.u.

Cartilagiul Meckel este complet resorbit anterior (de la lingula, până la punctul de ramificare al nervului alveolar în nervul incisiv și mentonier) și posterior (de la spina sfenoidului la lingula), menținându-se doar capsula fibrocelulară a cartilagiului, ca **ligament sfenomandibular** (fig. 3.9.).

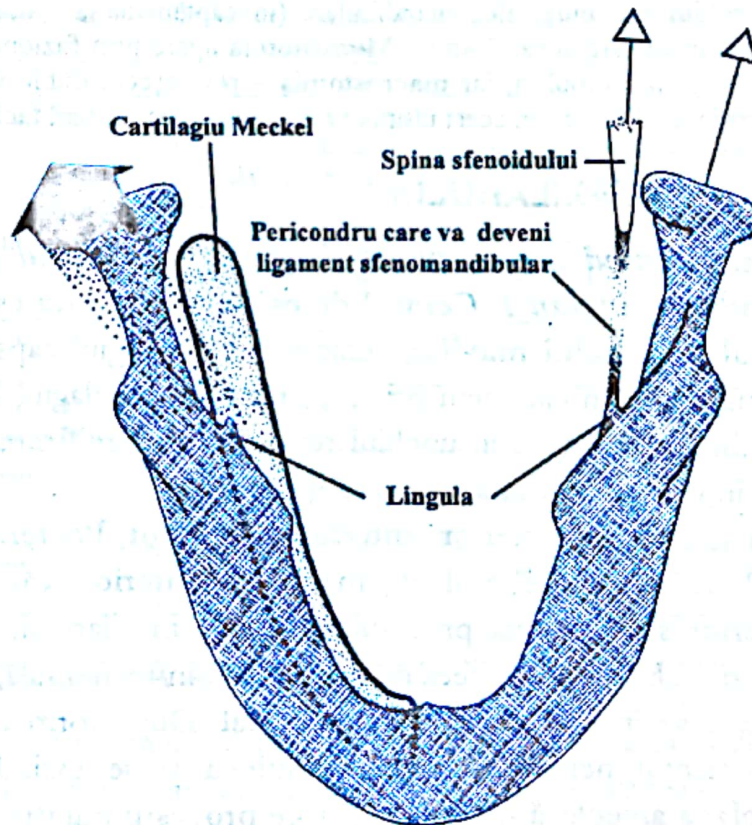


Fig. 3.9. Direcția de evoluție a procesului de osificare mandibulară
– adaptare după (Ten Cate, 1998).

Ulterior, dezvoltarea cartilagiului este dependentă de existența a trei cartilagii de creștere secundare, alături de dezvoltarea musculaturii. Cartilagiile secundare sunt: **condilar**, **coronoid** și **simfizal**.

Structura lor histologică diferă de a cartilagiilor primare, deoarece au condrocite mai mari și matrice extracelulară mai redusă. **Cartilagiul condilar** apare în săptămâna a douăsprezecea i.u. și are formă de con sau de morcov,

ocupând aproape în totalitate ramul mandibular în dezvoltare. Aici are loc un proces de **osificare encondrală**, astfel încât în săptămâna a douăzecea i.u. zona este complet osificată. Cartilagiul persistă, sub forma unui strat subțire, numai deasupra capului condilian. Modelul este similar cu al cartilagiului epifizal (detalii în subcapitolul **Dezvoltarea articulației temporomandibulare**) și persistă până în jurul vârstei de 20 de ani. **Cartilagiul coronoid** apare în luna a patra i.u., depășește marginea anterioară și vârful procesului coronoid și are un caracter tranzitoriu. **Cartilagiul simfizal** este de fapt dublu, câte unul pentru fiecare jumătate a arcului mandibular. Apare între cele două extremități anterioare ale cartilagiilor Meckel, dar cu evoluție complet independentă de ele. Se obliterează în primul an de viață. În procesele alveolare în dezvoltare pot să apară mici insule de cartilagi, tranzitorii.

Considerații clinice

Despicătura medială a mandibulei este un defect congenital rar datorat lipsei de fuziune a maselor de mezenchim ale mugurilor mandibulari (în săptămâna a cincea i.u.), deși dezvoltarea continuă chiar fără această unire. **Microstomia** apare prin fuzionarea excesivă a mugurilor maxilari și mandibulari, iar **macrostomia** – prin eșecul dublu de fuziune al mugurilor maxilari și mandibulari, în acest ultim caz apărând o despicătură facială oblică.

9. DEZVOLTAREA MAXILARULUI

Dezvoltarea maxilarului are ca punct de plecare interiorul mugurelui maxilar al arcului faringian 1. Centrul de osificare primară este localizat în mezenchimul mugurelui maxilar, adiacent cu cartilagiul capsulei nazale (la acest nivel nu există un cartilagi primar, similar cu cartilagiul Meckel din mugurele mandibular) și dispus în unghiul rezultat prin ramificarea **nervului orbital inferior în nervul dentar anterosuperior**.

Osificarea se extinde **posterior, anterior și superior**. **Posterior**, direcția urmată este suborbitară, către osul zigomatic, iar **anterior**, către regiunea incisivilor; **superior** se va forma procesul frontal al maxilarului, care se va articula cu osul frontal. Similar cu ceea ce se întâmplă în mandibulă, se creează un **șanț osos** care va înconjura **nervul suborbital**. După formarea șanțului care include elementul nervos, osificarea continuă și se extinde **inferior** – formându-se **placa alveolară laterală** – și spre **procesul palatin** unde, prin joncționare cu zona corespondentă, contribuie la formarea palatului dur, prin formarea **plăcii alveolare mediale**. Cele două plăci alveolare, laterală și medială, consolidează al doilea șanț în jurul **germenilor dentari** maxilari. Acest șanț va fi compartimentat printr-un proces similar celui mandibular.

Cartilagiul secundar zigomatic este localizat în procesul zigomatic al maxilarului, contribuind însă în mai mică măsură la dezvoltarea acestuia.

Maxilarul definitiv prezintă la naștere un corp relativ mic, dar un proces frontal evident. **Corpul maxilarului** este format din **procesul alveolar**

conținând germenii de dinte, alături de **procesul zigomatic** și **procesul palatin** mai reduse. Corpul are dimensiuni reduse deoarece **sinusul maxilar** nu este încă dezvoltat; el se structurează abia la sfârșitul lunii a patra i.u., ca un șanț cu adâncime relativ redusă pe partea nazală a maxilarului în dezvoltare.

Datorită identificării unei aparente linii de sutură pe suprafața palatină a maxilarului (de la fosa incisivilor către septurile de separare a incisivilor laterali de canini), în literatura de specialitate se discută despre posibila existență a unui **premaxilar** (întâlnit la majoritatea maxilarelor mamiferelor ca un os separat). Deși a fost sugerată existența a două centre de osificare primară independente, studii recente arată că acestea sunt în realitate o lamină osoasă de formă complexă.

➤ Elementele morfologice embrionare esențiale și structurile rezultate din evoluția lor în dezvoltarea embrionului se regăsesc, în sinteză, în Tabelul 3.1.:

Tabel 3.1. – adaptare după (Sadler, 1995).

Element embrionar	Structuri tisulare de consistență moale	Structuri tisulare de consistență dură
Procesul frontal	Fruntea	Osul frontal
Mugurii nazali mediali	Partea dorsală/creasta și vârful nasului, septul nazal cărnos, zona medială a buzei superioare și gingiei, papila incisivă	Osul etmoid (placa perpendiculară), vomerul, osul care susține incisivii
Joncțiunea dintre mugurii nazali mediali	Filtrul (șanțul vertical dintre buza superioară și nas), frâul labial superior, tuberculul labial	
Mugurii nazali laterali	Zonele laterale/aripile nasului	Osul maxilar – procesul frontal
Joncțiunea dintre mugurii nazali mediali și laterali	Șanțul nazolacrimar	
Mugurii maxilari	Buza superioară și gingia (zonele laterale), regiunea superioară a obrazilor (zonele laterale)	Osul maxilar, osul zigomatic
Mugurii mandibulari	Buza inferioară, gingia și bărbia, regiunile inferioare ale obrazilor	Osul mandibular

10. DEZVOLTAREA ARTICULAȚIEI TEMPOROMANDIBULARE

La începutul dezvoltării maxilarului inferior se organizează, pe seama **cartilagiului Meckel**, articulația primară dintre structurile osoase (ciocan și nicovală) ale urechii medii. Această articulație se menține până aproximativ în luna a patra i.u., când cartilagiul se osifică și structurile devin complet incorporate în urechea medie. În luna a treia i.u. începe să se edifice **articulația temporomandibulară**, prin diferențierea capetelor condililor și articularea cu osul temporal, care apare concomitent. *Ea este considerată o articulație secundară.*

Inițial apar două regiuni distincte de condensare mezenchimală, denumite **blastem temporal** și **blastem condilar**. Blastemul temporal apare puțin înaintea blastemului condilar. Între cele două zone de condensare

mezenchimală, situate la o oarecare distanță, există o arie largă de mezenchim nediferențiat. Concomitent cu creșterea blastemului condilar în direcția dorsolaterală, pentru formarea **cartilagiului condilar**, aria de mezenchim se reduce, dar devine mai densă.

În regiunea imediat adiacentă blastemului condilar o zonă de mezenchim degenerază, rezultând un spațiu care va deveni **cavitatea inferioară** a articulației. După apariția acesteia, blastemul condilar se transformă în **cartilagiu condilar**, iar în paralel blastemul temporal derulează procesul de osificare pentru **osul temporal**. În regiunea mezenchimală adiacentă blastemului temporal are loc un proces de degenerare similar cu cel menționat anterior și se formează un nou spațiu – corespunzător **cavității superioare** a articulației. **Banda de mezenchim** rămasă între cele două cavități nou apărute stă la baza dezvoltării **discului articular primitiv**.

11. DEZVOLTAREA GLANDELOR SALIVARE

Dezvoltarea glandelor salivare are loc sub influența unor factori intrinseci și extrinseci care reglează evenimentele de proliferare, diferențiere și morfogeneză. Factorii intrinseci, conform literaturii de specialitate, stabilesc un model preprogramat de expresie genetică particulară pentru fiecare tip celular, care orientează dezvoltarea normală, creșterea și diferențierea celulară. **Factorii extrinseci** sunt fie semnale care apar în urma interacțiunii celulă-celulă, celulă-matrice, fie molecule de tipul citokinelor sau factorilor de creștere (EGF).

Glandele salivare se dezvoltă având ca punct de plecare o îngroșare a epitelului oral, indusă prin intervenția țesutului mezenchimal/ectomezenchimal subjacent. Această îngroșare se invaginează în țesutul mezenchimal/ectomezenchimal înconjurător formând un **mugure** mic, care păstrează legătura cu suprafața printr-un cordon epitelial. În paralel, celulele mezenchimale/ectomezenchimale se condensează în jurul mugurelui epitelial, într-un proces oarecum similar cu evenimentele care duc la formarea mugurelui dentar (detalii în capitolul **Dezvoltarea dintelui**). Între epiteliu și mezenchim se structurează o membrană bazală evidentă.

Mugurele epitelial se clivează, locul de clivare fiind determinat de contracția microfilamentelor din celulele epiteliale și de apariția colagenului tip III. În urma clivării rezultă doi sau mai mulți muguri care continuă să se dividă, într-un sistem de ramificare succesivă, prefigurând viitoarea organizare a glandei.

Țesutul mezenchimal/ectomezenchimal, compus din celule nediferențiate pluripotente și matrice extracelulară, contribuie la această ramificare și proliferare celulară prin sinteza și depunerea de colagen tip I, III, IV,

glicoproteine (laminină, fibronectină, tenascină) și proteoglicani (condroitinsulfat) adiacent de structurile epiteliale.

Membrana bazală (formată din glicoproteine tip entactină și laminină, proteoglicani tip heparansulfat și collagen tip IV) are rol în stabilizarea epitelială, precum și în inițierea și menținerea morfologiei lobulare. Membrana bazală poate regla modificările morfogenetice direct sau prin filtrare selectivă, sau canalizare de materiale spre epitelii; în această ultimă situație, un exces de ioni de calciu în epitelii alterează funcțiile microfilamentelor și microtubulilor în proliferare, migrare și diferențiere celulară. Sintetizând, membrana bazală are funcții de suport și de filtrare, ca și de reglare a migrației, polarizare și diferențiere a celulelor epiteliale. Astfel, și aici, ca peste tot în organism, **interrelațiile epitelio-mezenchimale** sunt decisive, prezența ectomezenchimului din primul arc branhiar, alături de membrana bazală, fiind obligatorii pentru evoluția și diferențierea glandelor salivare.

Mugurele epitelial va forma țesutul glandular funcțional – **parenchimul**, iar țesutul mezenchimal/ectomezenchimal – **capsula, stroma și vasele sanguine**. Zona de mugure epitelial situată cel mai aproape de epitelii stomodeal se va diferenția în **canalul excretor principal** al glandei, în timp ce ariile cele mai distale vor forma porțiunile terminale ale sistemului excretor, denumite **piese terminale secretorii** sau **acini**. Pe măsură ce ramificarea are loc, țesutul conjunctiv se dispune în jurul ramificațiilor, intervenind în apariția lobulației extensive; collagenul tip I și IV conferă, după ce a avut loc ramificarea, stabilitate structurală. Formarea **canalului principal** și a sistemului ramificat de **canale secundare** implică apariția lumenului. Mecanismul acestui eveniment nu este descifrat, dar este unanim acceptat faptul că lumenul nu apare prin apoptoză sau datorită separării intercelulare prin produșii proprii de sinteză, deoarece la momentul respectiv celulele încă nu sunt maturizate și nu sintetizează. Lumenul se formează inițial în zona distală a cordonului principal și în cordonulele ramificate, apoi la nivelul zonei proximale și în final în zona centrală a cordonului principal. În paralel, are loc creșterea septurilor conjunctive.

După ce se formează lumenul în întregul sistem tubular de viitoare canale, procesul ajunge și la nivelul porțiunii terminale. Aici, în mugurii terminali, se consideră că sunt localizate **celule stem** pentru celulele unităților secretorii și pentru celulele canalelor intercalare.

La nivelul mugurilor terminali are loc încă o clivare, rezultând o multitudine de **unități** constituite din două celule, numite **săculețe terminale** sau **piese terminale secretorii**. Fiecare piesă terminală va forma prin diviziune și citodiferențiere o **unitate secretorie** (numită **acin**), celulele situate la interior transformându-se în **celule secretorii** de diferite tipuri (seroase, mucoase), iar

unele din celulele externe – în **celule mioepiteliale**. Nici acest mecanism de diferențiere nu este elucidat, dar maturarea celulelor acinoase are loc în stadii specifice, clasificate în funcție de organele celulare prezente și de granulele secretorii sintetizate. Pentru inițierea diferențierii celulare este necesar un contact epitelio-mezenchimal inițial, dar dezvoltarea epitelială ulterioară se face independent de prezența țesutului mezenchimal/ectomezenchimal. Deși la naștere componenta secretorie pare a fi maturizată, ea se definitivează abia postnatal, prin introducerea alimentelor solide și apariția reflexului de masticăție.

Componenta secretorie se extinde rapid, ocupând în final mai mult de 90% din volumul glandei. Extinderea are loc în defavoarea țesutului conjunctiv de susținere, care însă se menține adiacent acinilor și canalelor, asigurând concomitent conducerea și distribuția vascularizației și inervației. Elementele nervoase intervin și ele în procesul de dezvoltare a glandelor salivare, fibrele simpatice influențând formarea acinilor, iar fibrele parasimpatice – dezvoltarea glandei în general.

Capsula externă de tapetare este ultimul element care se organizează.

Teritoriul de dezvoltare și intervalul în care are loc aceasta diferă ușor la cele trei glande salivare majore și la glandele salivare minore. Mai mult, chiar originea mugurelui epitelial pare a fi diferită (ectodermică pentru parotidă și glandele salivare minore, endodermică pentru glandele submandibulare și sublinguale), însă datorită ruperii membranei orofaringiene (în săptămâna a patra i.u.) și interpătrunderii ectodermului stomodeal cu endodermul cranial, acest subiect este încă controversat. **Parotida** se dezvoltă în zonele marginale ale stomodeumului, în săptămâna a patra – a șasea i.u. **Glandele submandibulare** apar în teritoriul planșeului gurii la sfârșitul săptămânii a șasea – începutul săptămânii a șaptea i.u. **Glandele sublinguale** se organizează lateral față de primordiumul submandibular, în săptămâna a opta i.u. **Glandele salivare minore** iau naștere din epiteliul de tapetare din anumite zone ale cavității orale, în săptămâna a opta – a douăsprezecea i.u.

În literatura de specialitate este prezentată sistematizat seria evenimentelor care se derulează în dezvoltarea glandelor salivare, după cum urmează:

- **stadiul I:** interrelații epitelio-mezenchimale;
- **stadiul II:** formarea și creșterea cordonului epitelial;
- **stadiul III:** inițierea ramificării la capetele terminale ale cordonului epitelial și continuarea diferențierii glandulare;
- **stadiul IV:** ramificarea repetitivă a cordonului epitelial și formarea lobulilor;
- **stadiul V:** tunelizarea viitoarelor canale;
- **stadiul VI:** citodiferențierea (modele diferite, funcție de tipul glandei).

CAPITOLUL 4

DEZVOLTAREA DINTELUI

1. CONSIDERAȚII GENERALE	98
2. FORMAREA COROANEI	99
2.1. Inițierea. Stadiul de mugure	99
2.1.1. Banda epitelială primară	99
2.1.2. Germenii dentari	100
2.1.3. Recombinări și interacțiuni epitelio-mezenchimale în etapa de inițiere	101
2.1.4. Elemente morfologice în stadiul de mugure	103
2.2. Proliferarea. Stadiul de capișon	103
2.2.1. Evenimente în etapa de proliferare	103
2.2.2. Elemente morfologice în stadiul de capișon	104
2.2.3. Organul smalțului	105
2.2.3.1. Epiteliul extern al organului smalțului	105
2.2.3.2. Epiteliul intern al organului smalțului	105
2.2.3.3. Epiteliul reticular al organului smalțului	106
2.2.3.4. Nodul smalțului, cordonul smalțului și nișa smalțului	106
2.2.3.5. Ansa cervicală	107
2.2.4. Papila dentară	107
2.2.5. Sacul dentar	108
2.3. Histodiferențierea și morfodiferențierea. Stadiul de clopot	108
2.3.1. Evenimente în etapa de histodiferențiere și morfodiferențiere	108
2.3.2. Elemente morfologice în stadiul de clopot	109
2.3.3. Organul smalțului	110
2.3.3.1. Epiteliul extern al organului smalțului	110
2.3.3.2. Epiteliul reticular al organului smalțului	111
2.3.3.3. Epiteliul intermediar al organului smalțului	111
2.3.3.4. Epiteliul intern al organului smalțului	111
2.3.4. Papila dentară în stadiul de clopot incipient	114
2.3.5. Papila dentară în stadiul de clopot avansat. Diferențierea odontoblastelor	114
2.3.6. Sacul dentar	117
2.4. Apozitia. Determinarea formei coroanei	117
2.4.1. Evenimente în stabilirea formei coroanei	117
2.4.2. Mecanisme de stabilire a formei dintelui – teorii	119
3. FORMAREA RĂDĂCINII	120
3.1. Elemente morfologice cu rol în formarea rădăcinii	120
3.2. Formarea rădăcinii la dinții monoradiculari	122
3.3. Formarea rădăcinii la dinții multiradiculari	124
3.4. Evoluția sacului dentar	125

1. CONSIDERAȚII GENERALE

Procesul de dezvoltare a dintelui are loc ca urmare a **interacțiunilor epitelio-mezenchimale**, mai concret în urma interrelațiilor care se produc între epiteliul oral și mezenchimul subjacent.

Dezvoltarea regională a dinților poate fi tradusă prin **modelare – eveniment spațial și temporal care implică înțelegerea conceptelor de inducție, competență și diferențiere**. Inducția inițiază diferențierea celulelor competente. Competența este obligatorie pentru a reacționa la inducție; gradul de competență este variabil în timp și în intensitate pentru populații celulare diferite. O populație celulară poate fi compartimentată; celulele rezultate dintr-un astfel de compartiment pot să se mențină identice, sau pot să se transforme, prin diferențierea lor rezultând o nouă populație de celule.

Deși fiecare dinte în parte constituie o unitate anatomică individualizată, procesul de dezvoltare este în esență identic pentru toți dinții, atât din dentiția temporară, cât și din dentiția permanentă.

Termenul generic utilizat pentru a caracteriza dintele în dezvoltare este de **germene dentar**. Uneori însă se întâlnește și denumirea de mugure dentar, pe care o vom evita, din cauza suprapunerii cu denumirea primului stadiu de dezvoltare a dintelui.

Pentru o prezentare sistematizată, care să faciliteze înțelegerea, ne vom referi la **etape de dezvoltare și stadii de dezvoltare**.

Etapele dezvoltării se succed în dinamică, iar în anumite momente se suprapun parțial, nefiind restricționate la o anumită etapă, ci continuându-se de-a lungul a mai multor etape histologice. În acest context, considerând dezvoltarea un proces continuu, în realitate nu se pot stabili limite de demarcație nete între etape/stadii.

Prezentarea în dinamică a procesului de dezvoltare include următoarele etape de referință: **inițierea, proliferarea, histo și morfodiferențierea, apozitia**. Primelor trei etape le corespunde câte un stadiu al germenului dentar: **stadiul de mugure, de capișon și de clopot**. Denumirea stadiilor are la bază **morfologia pe care o capătă structura epitelială a germenului dentar**. Pentru a patra etapă, unii autori consideră ca și corespondent tot stadiul de clopot, alții introduc noțiunea de **stadiu de coroană**.

Denumirea stadiilor nu include, ca și terminologie, elementele funcționale fundamentale care caracterizează procesul de dezvoltare, motiv pentru care, pentru o mai bună înțelegere, este indicată utilizarea unei terminologii duble, stadiu – etapă, care ar asigura definirea atât din punct de vedere morfologic, cât și funcțional, a germenului dentar, într-un anumit moment al dezvoltării sale.

Astfel, vom prezenta procesul de dezvoltare a dintelui în următoarea secvențialitate:

- inițierea – stadiul de mugure;
- proliferarea – stadiul de capișon;
- histo și morfodiferențierea – stadiul de clopot;
- apozitia – finalizarea stadiului de clopot, formarea coroanei.

Procesul de dezvoltare a dintelui include, după formarea coroanei, formarea rădăcinei și, în paralel, structurarea țesuturilor de suport care realizează ancorarea dintelui la nivel mandibular.

2. FORMAREA COROANEI

2.1. INIȚIEREA. STADIUL DE MUGURE

2.1.1. Banda epitelială primară

Cavitatea orală primitivă (stomodeumul) este tapetată de un epiteliu stomodeal, suprajacent unui țesut conjunctiv de tip embrionar. Epiteliul stomodeal are origine ectodermică și este format din două-trei straturi celulare, bogate în glicogen; stratul bazal prezintă celule prismatic înalte, iar stratul superficial – celule aplatizate. Țesutul conjunctiv de tip embrionar (țesutul mezenchimal) are origine în crestele neurale, motiv pentru care este denumit și țesut ectomezenchimal. Între cele două țesuturi există o membrană bazală continuă.

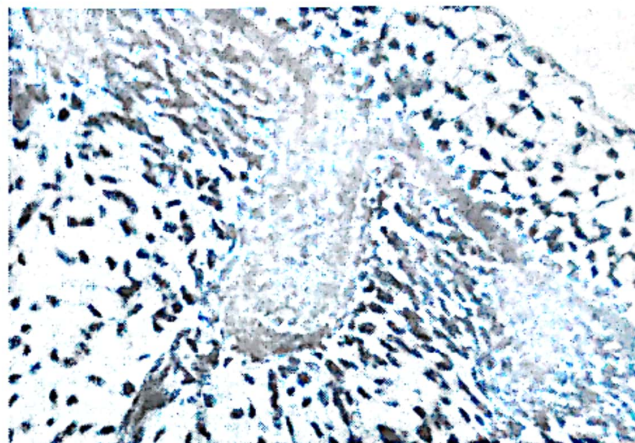
La nivelul stomodeumului, în ziua 37 de dezvoltare i.u., apar pe locul viitoarelor arcade dentare două benzi epiteliale continue și groase, în formă de potcoavă. Fiecare bandă este denumită **bandă epitelială primară**. Apariția ei este atribuită nu numai activității proliferative a epitelului stomodeal, ci și unei schimbări în modalitatea de dispunere a celulelor în diviziune. Fiecare bandă epitelială primară se subdivide rapid într-o lamină vestibulară și o lamină dentară.

Lamina vestibulară, prin proliferarea, mărirea și degenerarea celulelor care o formează, realizează, în ectomezenchimul subjacent, un spațiu liber ca o adâncitură, orientat facial sau bucal față de lamina dentară. Acest spațiu liber este de fapt vestibulul oral, localizat între viitorul obraz/viitoarele buze și viitoarea arcadă dentară.

Lamina dentară prezintă zone individualizate de activitate proliferativă, evidențiable în regiunea viitoarelor procese alveolare sub forma unor conglomerate epiteliale orientate în interior, înspre ectomezenchim. Date privind diviziunea celulară a celor două țesuturi indică faptul că proliferarea

este mai intensă, la acest moment, în ectomezenchim. Se pare că o parte din forma conglomeratului epitelial se datorează direcției de proliferare ascendențe a celulelor mezenchimale/ectomezenchimale. Conglomeratul epitelial poartă denumirea de **mugure epitelial** (fig. 4.1.). Mugurele epitelial este separat de celulele mezenchimale/ectomezenchimale printr-o membrană bazală distinctă.

Fig. 4.1. Cavități orale primitive:
mugure epitelial și condensarea celulelor
mezenchimale/ectomezenchimale
(HE, x 400).



2.1.2. Germenii dentari

Se formează astfel, în săptămâna a șasea – a opta i.u., la locul corespunzător poziției viitorilor dinți deciduali, **20 de germeni dentari** care protruzionează în ectomezenchim. În perioadele ulterioare vor apărea și cei **32 de germeni dentari** pentru dinții permanenți.

În ariile de dezvoltare a germenilor dentari apar zone independente cu densitate capilară crescută și sunt prezente terminații nervoase. Germenii dentari pentru dentiția permanentă au aceeași origine ca și cei pentru dentiția deciduală, respectiv banda epitelială primară. Germenii dentari ai incisivilor, caninilor și premolarilor permanenți se formează în urma proliferării laminei dentare, într-un punct comun cu germenii dentari deciduali. Rezultatul constă în apariția elementelor inițiale componente (mugure epitelial, condensare a țesutului mezenchimal/ectomezenchimal subjacent) cu localizare linguală față de germenii dentari deciduali corespondenți. Deoarece molarii permanenți nu au corespondenți deciduali, germenii lor dentari nu iau naștere după același model.

Când maxilarele sunt suficient de dezvoltate, lamina dentară se continuă posterior, sub epiteliul de tapetare a mucoasei orale, adâncindu-se în ectomezenchimul subjacent. Această expansiune posterioară duce la constituirea germenilor dentari pentru molarul 1, 2 și 3. Dinții permanenți succesionali se formează între săptămâna a douăzecea i.u. și luna a zecea postnatal, iar molarii permanenți între săptămâna a douăzecea i.u. (molarul 1) și anul 5 de viață (molarul 3).

2.1.3. Recombinări și interacțiuni epitelio-mezenchimale în etapa de inițiere

Experimente desemnate să determine rolul epiteliului și mezenchimului în inițierea dezvoltării dintelui folosesc **recombinări epitelio-mezenchimale**, încercând să stabilească dacă interacțiunea dintre mezenchim și epiteliu este necesară pentru inducție, permițând diferențierea dintre interacțiunile instructive și permissive. *Existența interacțiunilor epitelio-mezenchimale este unanim recunoscută pentru inițierea proceselor de dezvoltare a dintelui.*

Epiteliul și mezenchimul dinților în dezvoltare, sau ale altor organe, sunt experimental separate cu ajutorul enzimelor digeratoare de matrice și a unei anumite forțe mecanice, ușoare, apoi țesuturile respective sunt lăsate să se dezvolte în culturi.

Specialiștii au realizat numeroase studii experimentale recombinaând, în momente diferite ale dezvoltării, fie celule epiteliale de natură dentară cu diferite tipuri de mezenchim, fie epiteliu de altă natură cu mezenchim de natură dentară. Au fost analizate și culturi separate de elemente epiteliale și elemente mezenchimale/ectomezenchimale.

Literatura de specialitate prezintă următoarele date:

- când organul smalțului și papila dentară sunt separate unele de altele și cultivate independent, ambele vor prolifera, dar nu se formează dinte; cel mult, epiteliul se poate keratiniza, iar papila poate forma os; se demonstrează astfel obligativitatea interacțiunii dintre cele două tipuri de țesuturi și faptul că nici unul dintre ele nu se diferențiază independent de celălalt; celulele epiteliale și ectomezenchimale, separate și izolate, se dediferențiază; dacă ulterior sunt recombinate in vivo, ele au capacitatea de a reforma dintele, ceea ce demonstrează că programul genetic nu se pierde;
- combinarea dintre o varietate de epiteliu și ectomezenchim dentar va duce la formarea de dinte: când ectomezenchimul dentar provenit dintr-un molar (în stadiu de capișon) este recombinat cu epiteliul unui incisiv va rezulta un molar; când va fi recombinat cu epiteliu din diastema (o regiune fără dinți a maxilarului) sau cu epiteliu nonoral va rezulta tot un dinte complet;
- în schimb, când epiteliul organului smalțului este recombinat cu mezenchimul nondentar, nu se formează structuri dentare: în urma combinării organului smalțului cu mezenchimul pielii, celulele epiteliale vor căpăta trăsături de epiderm.

Aceste experimente indică faptul că mezenchimul/ectomezenchimul din stadiul de capișon, clopot și clopot avansat stabilește tipul de dinte și poate induce dezvoltarea dintelui în epiteliul nondentar, determinând secreție de smalț.

Mezenchimul exercită o **influență instructivă** asupra epiteliului, deoarece îi poate schimba destinația, de exemplu: de la un epitelium stratificat pavimentos keratinizat/nekeratinizat la momentul respectiv, într-un epitelium specific organului smalțului, care secretă smalț. Astfel, **epiteliul** exercită o **influență permisivă** asupra mezenchimului/ectomezenchimului dentar, deoarece, pentru dezvoltarea dintelui, este obligatoriu necesară prezența sa.

Experimente realizate anterior stadiului de germene oferă o imagine oarecum diferită; au fost realizate studii în care s-au recombinaat creastă neurală premigratorie și epitelium oral precoce/tânăr sau mezenchim din primul arc branhial (maxilar) timpuriu și epitelium corespunzător, cu epitelium din arc branhial secundar (hioïd) și mezenchimul corespunzător; în aceste cazuri, dezvoltarea dentară a avut loc doar dacă în recombinaare a fost inclus epitelium oral (din primul arc branhial). Aceasta indică faptul că epitelium are un rol instrucțional în timpul celor mai precoce stadii de formare a dintelui, și că destinația celulelor crestei neurale nu este determinată anterior migrației. Specialiștii consideră că aceste interacțiuni celulare reciproce au loc în două stadii: primul stadiu precizează natura dentară a mezenchimului/ectomezenchimului și al doilea stadiu – tipul de dinte și natura produselor realizate de epitelium și mezenchim/ectomezenchim.

Cercetări recente indică faptul că proliferarea epiteliului și posibila modelare a dintelui (stabilirea câmpurilor incisivilor și molarilor) în cele mai timpurii stadii de formare a dintelui ar putea fi controlate prin producția locală de retinoizi și/sau factori de creștere.

Sintetizând, procesul de formare a dintelui este deci inițiat de factori care există în epitelium primului arc branhial, care influențează ectomezenchimul. Apoi, acest potențial este preluat de ectomezenchim. Este stabilit cu certitudine că elementele epiteliale ale germenului dentar își păstrează potențialul odontogenic primele 12 zile, după care această capacitate este preluată de ectomezenchimul înconjurător. **Elementele epiteliale au însă rolul esențial în inițierea dezvoltării dintelui.** Ele au rol de element inductor, exprimând și secretând mai mulți factori de creștere (TGFβ1, BMP2, IGF), care se leagă de heparansulfatul existent în membrana bazală și care transferă astfel potențialul inductiv asupra membranei bazale.

Celulele ectomezenchimale ale papilei își asumă competența numai după ce realizează un anumit număr de diviziuni celulare, în urma cărora ele vor exprima receptori de suprafață celulară corespunzători pentru a capta factorii de creștere localizați în membrana bazală.

În urma etapei de inițiere, apare stadiul de mugure.

2.1.4. Elemente morfologice în stadiul de mugure

Reamintim că celulele mezenchimale/ectomezenchimale induc creșterea proliferării celulelor epiteliale bazale ale epiteliului stomodeal, determinând apariția unor conglomerate epiteliale – muguri epiteliali, care se invaginează în ectomezenchimul subjacent. Concomitent și indus de proliferarea epitelială are loc o proliferare a celulelor mezenchimale/ectomezenchimale, în zona adiacentă mugurelui epitelial. Stadiul este caracterizat deci prin **proces de inducție epitelio-mezenchimală**, datorită cărora are loc inițierea dezvoltării (fig.4.2). În paralel, au loc însă și **proces de proliferare**, de importanță secundară pentru momentul de dezvoltare discutat.

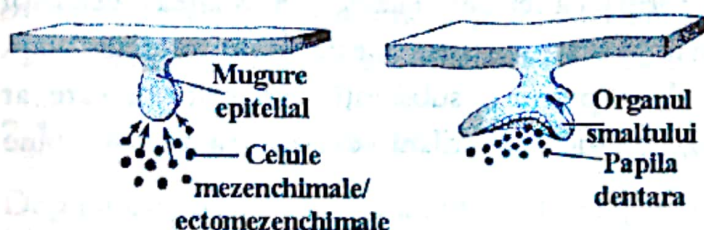


Fig. 4.2. Interrelații dintre epiteliu și mezenchim în debutul procesului de dezvoltare a dintelui – adaptare după (Avery, 1994).

În ansamblul celular format pot fi identificate trei tipuri de structuri:

- **celule epiteliale** organizate compact; în urma diviziunii și proliferării inițiale ele își păstrează toate caracteristicile morfologice epiteliale, sunt identice între ele și se dispun sub forma unei structuri rotunde care păstrează continuitatea cu epiteliul oral; această structură este denumită **mugure epitelial** și reprezintă **viitorul organ al smaltului**;
- **celule mezenchimale/ectomezenchimale** care înconjoară aria epitelială; apar strâns împachetate, realizând o condensare imediat sub membrana bazală de separare, continuă; vor forma **viitoarea papilă dentară**;
- **celule mezenchimale/ectomezenchimale** situate mai în exterior, la relativă distanță, realizând o condensare ectomezenchimală accesorie, care conține, din momentul inițial, și fibre nervoase; vor forma **viitorul folicul/sac dentar**.

2.1. PROLIFERAREA. STADIUL DE CAPIȘON

2.2.1. Evenimente în etapa de proliferarea

Diviziunea și implicit proliferarea celulară continuă, dar sunt caracterizate la acest moment printr-o **creștere asimetrică** a elementelor componente ale germenului dentar.

Odată cu proliferarea și invaginarea în mezenchimul/ectomezenchimul subjacent a celulelor constitutive, mugurele epitelial își schimbă forma: din rotundă sau ovalară, capătă o orientare de proliferare în jos și în lateral, în

principal pe margini, zona centrală devenind concavă. Structura nou formată se înfundă în mezenchim/ectomezenchim, păstrând însă legătura cu lama dentară (respectiv cu viitorul epiteliu oral) printr-un pedicul, care se alungește și se subțiază.

Modelul de proliferare conferă o formă de emisferă deprimată în centru, cu fața convexă orientată către epeliul bucal și fața ușor concavă către ectomezenchimul subjacent. Apare astfel o structură epitelială cu un aspect comparat cu un "capișon" sau cu o "bonetă", situată deasupra unei "mingi" de țesut ectomezenchimal condensat. Această "minge" se formează concomitent cu "capișonul", deoarece proliferarea intensă a celulelor mezenchimale/ectomezenchimale are o orientare ascendentă, umplând concavitatea produsă prin forma ariei epiteliale. Densitatea celulelor mezenchimale/ectomezenchimale din acest teritoriu este foarte crescută, fapt explicat prin lipsa capacității de a produce substanță extracelulară care ar distanța celulele. În schimb, matricea fibrilară extracelulară este bine reprezentată.

2.2.2. Elemente morfologice în stadiul de capișon

În acest stadiu, se pot diferenția mult mai clar elementele componente ale germenului dentar (fig. 4.3., fig. 4.4.):

- structura epitelială cu aspect de "capișon" reprezintă **organul smalțului**;
- structura mezenchimală/ectomezenchimală condensată cu aspect de "minge" reprezintă **papila dentară**;
- structura mezenchimală/ectomezenchimală cu aspect compact, situată în exteriorul celorlalte două, delimitându-le și încapsulându-le, este **sacul dentar**.

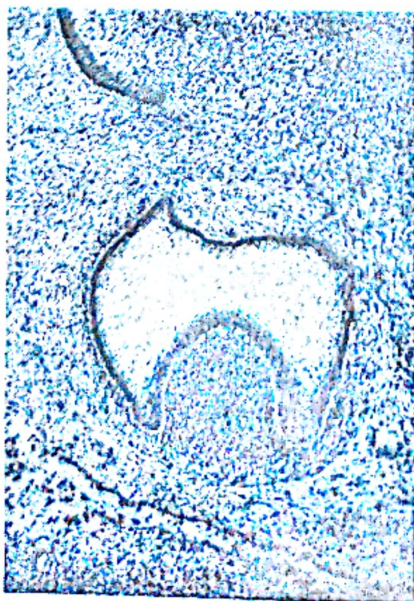


Fig. 4.3. Mugure dentar – stadiu de capișon incipient: organul smalțului, papila dentară omogenă, sacul dentar; punctul de joncțiune dintre epeliul intern și epeliul extern al organului smalțului constituie ansa cervicală (secțiune demineralizată, HE, x 200).

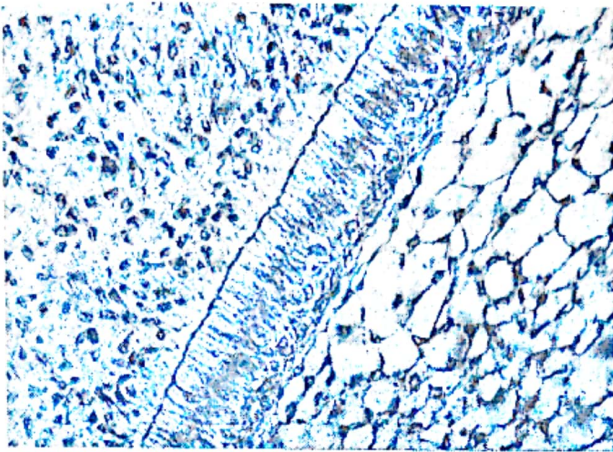


Fig. 4.4. Mugure dentar – stadiu de capișon avansat: organul smalțului (epiteliu intern, epiteliu intermediar, epiteliu reticular), papila dentară cu condensare periferică a celulelor mezenchimale/ectomezenchimale (viitoare odontoblaste); membrană bazală continuă (secțiune demineralizată, HE, x 400).

Organul smalțului va forma smalțul, papila dentară se va transforma în pulpă dentară și va elabora dentina, iar sacul dentar va da naștere țesuturilor de suport ale dintelui.

2.1.3. Organul smalțului

Deși nu este unanim acceptat, organul smalțului este denumit de unii specialiști organ dentar, plecând de la faptul că această structură este implicată în mai multe etape ale procesului de dezvoltare a dintelui. Astfel, funcției de formare a smalțului (de care este legată denumirea de organ al smalțului) i se adaugă: intervenția în stabilirea formei coroanei, implicarea directă în inițierea formării dentinei, stabilirea joncțiunii dentogingivale. Consecutiv, au fost stabilite și următoarele echivalențe, care pot fi întâlnite în literatura de specialitate: epiteliul intern al organului smalțului – epiteliu dentar intern, epiteliul extern al organului smalțului – epiteliu dentar extern.

La nivelul organului smalțului începe individualizarea elementelor componente: epiteliu intern, epiteliu extern și epiteliu reticular.

2.2.3.1. Epiteliul extern al organului smalțului

Epiteliul extern, acoperind convexitatea capișonului, este format dintr-un singur strat de celule mici, cuboidale, strâns unite între ele prin joncțiuni. În evoluție, acest strat nu este perfect liniar, ci prezintă numeroase sinuozități, datorate diferenței de presiune osmotică dintre matricea țesutului mezenchimal/ectomezenchimal înconjurător și matricea dintre celulele centrale ale organului smalțului. Epiteliul este separat de celulele țesutului mezenchimal/ectomezenchimal înconjurător printr-o membrană bazală continuă.

2.2.3.2. Epiteliul intern al organului smalțului

Epiteliul intern, tapetând concavitatea capișonului, este constituit dintr-un singur strat de celule înalte, prismatice, cu nucleii ovali, dispuși spre polul bazal,

cu o citoplasmă bogată în organite celulare, strâns unite prin joncțiuni; celulele stau pe o membrană bazală care le separă de țesutul mezenchimal/ectomezenchimal adiacent.

2.2.3.3. Epiteliul reticular al organului smalțului

Între cele două epitelii, intern și extern, "masa" organului smalțului este reprezentată de **epiteliul reticular**. Celulele de la acest nivel sunt distanțate unele de altele prin creșterea cantității de fluid extracelular. Ele au nuclei mici rotunzi, iar citoplasma prezintă un aspect stelat, de tip reticular, din corpul celular ramificându-se numeroase prelungiri care se anastomozează între ele. Apare astfel imaginea de "rețea" sau de "reticul stelat epitelial", zona fiind denumită și "pulpa smalțului". Spațiul extracelular este ocupat de o matrice moleculară cu structură și compoziție complexă, predominant mucoidă. Rolul acestui epiteliu este de a conferi o consistență de tip elastic, importantă ulterior, în susținerea și protecția celulelor formatoare de smalț. Epiteliul reticular prezintă dezvoltarea maximă în luna a cincea – a șasea i.u.

În epiteliul reticular al organului smalțului pot să apară, în special în stadiul de capișon, structuri particulare, a căror semnificație este încă discutată (eventual ar putea fi o sursă de celule epiteliale, în cursul stadiilor de dezvoltare/erupție). Sunt descrise: nodul smalțului, cordonul smalțului și nișa smalțului.

2.2.3.4. Nodul smalțului, cordonul smalțului și nișa smalțului

Nodul smalțului este o arie de proliferare celulară localizată cu baza în epiteliul intern al organului smalțului, adiacent stratului intermediar (care apare ulterior, în stadiul de clopot) (fig. 4.5.).

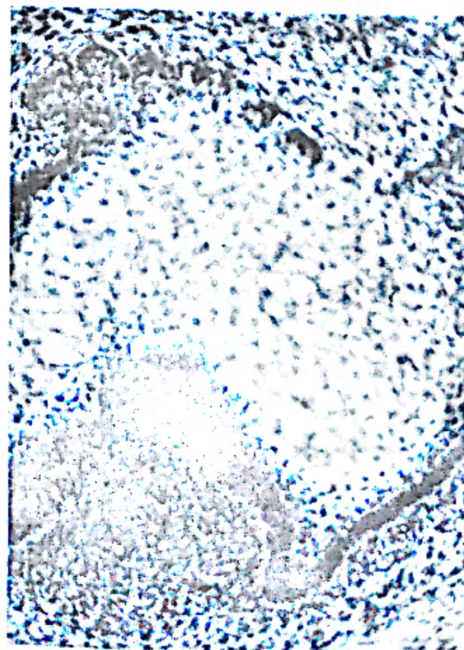


Fig. 4.5. Mugure dentar – stadiu de capișon incipient: organul smalțului, nodul smalțului (secțiune demineralizată, HE, x 400).

De la nod pleacă uneori un **cordoan celular** orientat către epiteliul extern al organului smalțului, care dă senzația că divide organul smalțului în două compartimente. O ipoteză larg acceptată susține faptul că nodul și cordoanul smalțului ar interveni în stabilirea poziției inițiale a primului cuspid al coroanei.

Nișa smalțului este cel mai probabil o structură artefactuală care apare în anumite secțiuni histologice, deoarece lamina dentară este mai degrabă o "pătură" celulară, decât o simplă "șuviță" celulară, conținând subiacent o concavitate de țesut conjunctiv. În acest context tridimensional, o secțiune histologică poate crea impresia falsă că organul smalțului are un atașament dublu la epiteliul oral, prin doi pediculi separați, care separă două nișe de țesut conjunctiv distincte.

2.2.3.5. Ansa cervicală

Locul în care epiteliul intern al organului smalțului se unește cu epiteliul extern al organului smalțului poartă denumirea de **ansă cervicală** (fig. 4.3). Zona respectivă are o importantă rată de proliferare celulară. Este localizată la locul de demarcație dintre viitoarea coroană și viitoarea rădăcină, adică acolo unde va fi zona cervicală a dintelui. (Ulterior, în cursul edificării coroanei și apariției rădăcinii, ansa cervicală se transformă în teacă epitelială radiculară Hertwig, apoi în diafragm epitelial.)

2.2.4. Papila dentară

Papila dentară se constituie sub influența și în paralel cu proliferarea epiteliului intern al organului smalțului. Ea reprezintă, în fapt, zona de țesut **mezenchimal/ectomezenchimal** condensat localizat în concavitatea organului smalțului.

În stadiul de **capșon incipient**, papila dentară conține o matrice extracelulară redusă, cu numeroase fibrile de collagen tip III, așezate în rețea, puține fibrile de collagen tip I, glicozaminoglicani – în special acid hialuronic, proteoglicani și glicoproteine de adeziune. Componenta celulară este reprezentată de celule mezenchimale/ectomezenchimale, macrofage, limfocite. În stadiul de capșon incipient, aspectul este omogen (fig. 4.3.).

În stadiul de **capșon avansat**, celulele mezenchimale/ectomezenchimale dispuse chiar în concavitatea organului smalțului sunt mult mai numeroase comparativ cu restul papilei dentare, apărând o zonă de densificare celulară; collagenul tip III este prezent în cantitate importantă și dispus în rețea densă; mai există fibrocite, limfocite, macrofage (fig. 4.4.).

2.2.5. Sacul dentar

În paralel cu procesele de formare a mugurelui epitelial – viitorul organ al smalțului – și a papilei dentare, **țesutul mezenchimal/ectomezenchimal** care le înconjoară se condensează periferic, formând un strat mai dens, mai fibros – sacul dentar.

În **sacul dentar** fibrele de collagen au o dispoziție relativ circulară în jurul organului smalțului și a papilei, iar zona este bogat vascularizată și inervată. Din acest țesut mezenchimal/ectomezenchimal, în stadiul de capișon avansat, vasele capilare vor migra în interiorul papilei, la început în zona centrală. Dispunerea vaselor sanguine până în zona periferică a papilei, sub membrana bazală, constituie încă un element care induce trecerea la stadiul de clopot. Alături de elementele vasculare, elementele nervoase sunt bine reprezentate, formând un bogat plex nervos. Totuși, până în momentul de începere a dentinogenezei, fibrele nervoase nu pătrund în papila dentară. Studii recente contestă existența unei relații directe vascularizație-inervație; înfirmarea este bazată pe absența fibrelor autonome și pe decalajul care există, referitor la momentul de pătrundere în papila dentară, între vase și nervi.

2.3. HISTODIFERENȚIEREA ȘI MORFODIFERENȚIEREA.

STADIUL DE CLOPOT

Etapa proliferativă este urmată de etapa de histodiferențiere și morfodiferențiere.

2.3.1. Evenimente în etapa de histodiferențiere și morfodiferențiere

Prin procesul de histodiferențiere, celulele germenului dentar suportă **transformări morfologice și funcționale**. Astfel, un ansamblu de celule epiteliale sau ectomezenchimale similare se transformă, ele însele, în componente morfologice și funcționale distincte.

Morfodiferențierea reprezintă procesul prin care, în paralel cu histodiferențierea, viitorul dinte dobândește forma generală și dimensiunile relative finale. Forma viitoarei coroane este definită prin joncțiunea dintre epiteliul intern al organului smalțului și papila dentară. Acest proces realizează trecerea de la un dinte nediferențiat, în stadiul de capișon, la un dinte diferențiat, asemănător dintelui adult, în stadiul de clopot.

Etapelor de histodiferențiere și morfodiferențiere le corespunde stadiul de clopot, moment în care se atinge maximum în organizarea dezvoltării.

2.3.2. Elemente morfologice în stadiul de clopot

Stadiul de clopot este denumit după forma pe care o capătă organul smalțului când suprafața concavă a capișonului se adâncește, respectiv prin creșterea în adâncime a invaginării epiteliului intern al organului smalțului. Se pot diferenția, în cadrul acestuia, modificări inițiale (clopot incipient) și tardive (clopot avansat) (fig. 4.6, fig. 4.7., fig. 4.8.).

În acest stadiu, elementele componente ale germenului dentar sunt mult mai complex organizate, observându-se transformări în structura:

- organului smalțului;
- papilei dentare;
- sacului dentar.

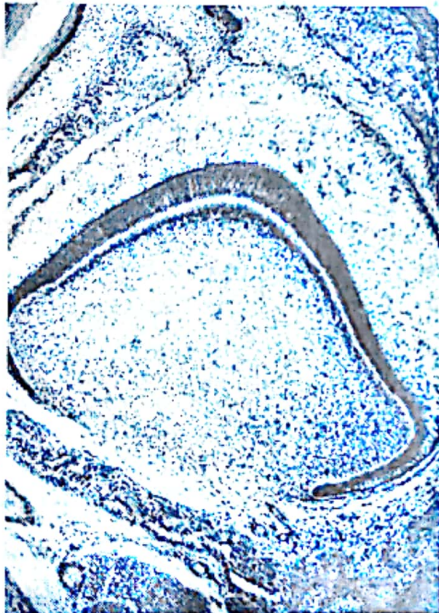


Fig. 4.6. Mugure dentar – stadiu de clopot incipient: organul smalțului, papila dentară, sacul dentar; odontoblaste diferențiate, prima bandă de dentină depusă (secțiune demineralizată, HE, x 200).

Fig. 4.7. Mugure dentar – stadiu de clopot incipient: detaliu care evidențiază dispunerea unui strat de dentină între odontoblastele diferențiate și ameloblastele în curs de diferențiere (secțiune demineralizată, HE, x 400).

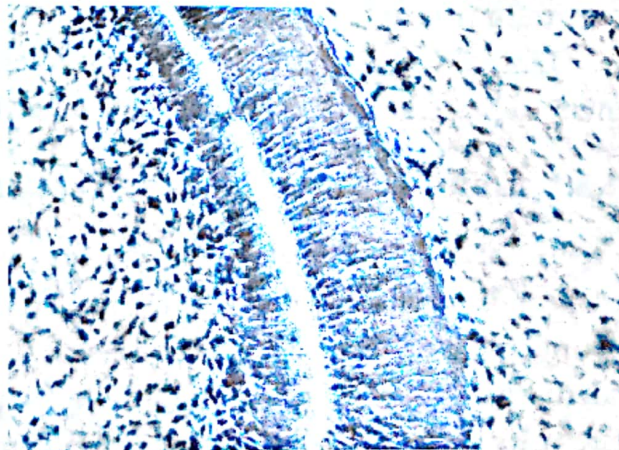
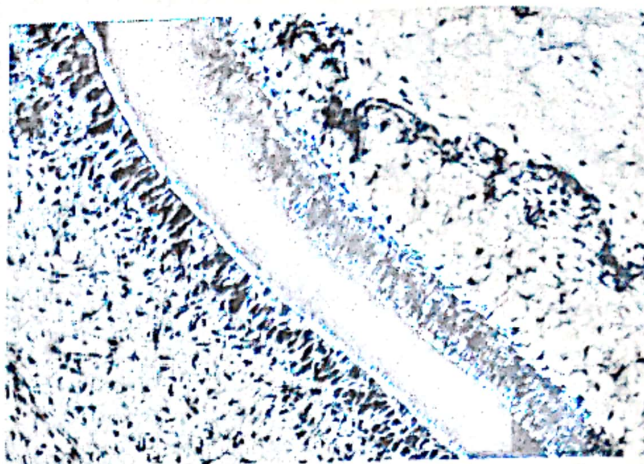


Fig. 4.8. Mugure dentar – stadiu de clopot avansat: apariția primului strat de smalț suprajacent dentinei (secțiune demineralizată, HE, x 200).



În timpul acestui stadiu germenele dentar devine independent de epiteliul oral, prin degenerarea și dispariția pediculului de legătură cu lamina dentară. Degenerarea laminei dentare are loc prin fragmentarea sa în mici aglomerări de celule epiteliale, care dispar apoi prin reabsorbție. (În cazul persistenței lor apar mici chisturi care pot întârzia erupția.) Ca rezultat, germenele dentar își continuă dezvoltarea complet separat și la distanță de epiteliul oral. Ulterior însă, după definitivarea formării, pentru ca erupția să aibe loc, legătura cu epiteliul oral va fi restabilită. Epiteliul oral va fi penetrat de dinte pentru a ajunge în plan ocluzal, iar această penetrare este considerată de specialiști ca exemplu unic de ruptură fiziologică.

2.3.3. Organul smalțului

În acest moment, organul smalțului se caracterizează prin prezența a patru structuri distincte:

- epiteliu extern;
- epiteliu reticular;
- epiteliu intermediar;
- epiteliu intern.

Linia de separare dintre epiteliul intern al organului smalțului și papila dentară subjacentă reprezintă **joncțiunea amelodentină**.

2.3.3.1. Epiteliul extern al organului smalțului

În **epiteliul extern** celulele devin, în cea mai mare parte, dispuse neregulat; ele păstrează dispoziția liniară numai la nivelul polului superior al concavității. Cele mai multe dintre celule sunt cubice, au o citoplasmă redusă, nucleu mare, evident, și organite celulare bine reprezentate: ribozomi liberi, câteva profile de RER, câteva mitocondrii, puține tonofilamente dispersate; între celule se stabilesc joncțiuni strânse; uneori, unele celule se pot confunda cu celulele externe din epiteliul reticular. Dispoziția în general cutată a acestui epiteliu are

ca scop creșterea suprafeței care permite schimburile metabolice între organul smalțului și sacul dentar, bine vascularizat. Astfel, celulele sunt asociate cu un plex capilar, care va funcționa pentru a aduce substanțe nutritive și oxigen în organul smalțului.

2.3.3.2. Epiteliul reticular al organului smalțului

Epiteliul reticular este format din celule stelate, cu prelungiri în toate direcțiile; în citoplasmă ele conțin organite celulare comune dispersate și structuri fibrilare, de tipul tonofilamentelor. Există joncțiuni de tip desmozomal cu celulele epiteliului intern și, respectiv, extern, al organului smalțului. Celulele continuă să elaboreze glicozaminoglicani, pe care îi elimină în compartimentul extracelular, în ochiurile rețelei realizate prin conexiunile de tip desmozomal dintre prelungirile citoplasmatice. Glicozaminoglicanii au proprietăți hidrofile; ei sunt activi metabolic, atrag apa, astfel încât cantitatea de fluide din compartimentul extracelular crește și, implicit, crește volumul acestuia. Extinderea epiteliului reticular va permite migrarea ameloblastelor în procesul de amelogenază, creând spațiul necesar pentru deplasarea lor spre exterior. Structura epiteliului reticular amplifică elasticitatea acestuia și, așa cum s-a menționat anterior, realizează protecția împotriva forțelor fizice care ar putea modifica forma viitoare coroane, forma joncțiunii amelodentinare și, implicit, forma dintelui, în cursul procesului de dezvoltare.

2.3.3.3. Epiteliul intermediar al organului smalțului

Epiteliul intermediar apare localizat între epiteliul intern și epiteliul reticular. El este format din câteva straturi de celule (1-4) cu forme diferite (aplatizate, cuboidale, fuziforme, poligonale), cu prelungiri scurte, citoplasmă bogată în glicogen, conținând organite celulare comune, tonofilamente și nuclei hiperchromi. Dispoziția lor este în ax perpendicular pe celulele epiteliului intern al organului smalțului, de care sunt legate prin joncțiuni de tip desmozomal și gap. Celulele prezintă o activitate enzimatică importantă pentru fosfataza alcalină. Deși morfologic diferit de epiteliul intern, epiteliul intermediar formează împreună cu acesta un ansamblu individualizat, datorită implicării directe în formarea smalțului: prin activitatea fosfatazei alcaline, sau prin controlul difuziunii fluidelor, epiteliul intermediar intervine în procesul de amelogenază.

2.3.3.4. Epiteliul intern al organului smalțului

Epiteliul intern, adiacent papilei dentare, este format din celule prismatice, cu nucleu central și citoplasmă bogată în glicogen; ME relevă prezența de

ribozomi liberi, profile dispersate de RER, mitocondrii dispuse la întâmplare, complex Golgi supranuclear, câteva tonofilamente. Aceste celule sunt derivate din stratul intern al epitelului oral. Anterior debutului formării smalțului, ele au o formă prismatică joasă, cu înălțime de $4,5\ \mu\text{m}$ (secțiune longitudinală) sau o formă aproximativ hexagonală (secțiune transversală). Celulele se vor diferenția în **preameloblaste** și **ameloblaste**, înalt specializate, polarizate, responsabile de sinteza și depunerea smalțului. Înainte ca diferențierea ameloblastelor să fie completă iar producerea smalțului să fie inițiată, ameloblastele mai au două funcții importante: ele determină forma coroanei și induc diferențierea celulelor ectomezenchimale din periferia papilei dentare în odontoblaste. Poziția ocupată de ameloblaste (respectiv forma pe care o creează pe concavitatea organului smalțului) reprezintă viitoarea joncțiune amelodontinară a dintelui matur. Ulterior, membrana bazală de separare dintre organul smalțului și papila dentară se fragmentează și, sub influența directă a primei pături de dentină sintetizată de odontoblaste, începe procesul de amelogeneză (fig. 4.9., fig. 4.10.). Diferențierea ameloblastelor are loc inițial în aria incizală/ocluzală, apoi în ariile laterale, spre ansa cervicală, devenită acum teacă epitelială radiculară Hertwig.

Fig. 4.9. Mugure dentar – stadiu de clopot avansat: detaliu pentru dentină și smalț (secțiune demineralizată, HE, x 1000).

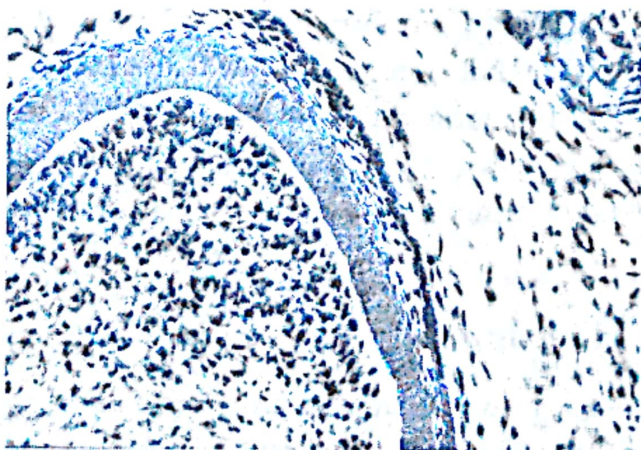
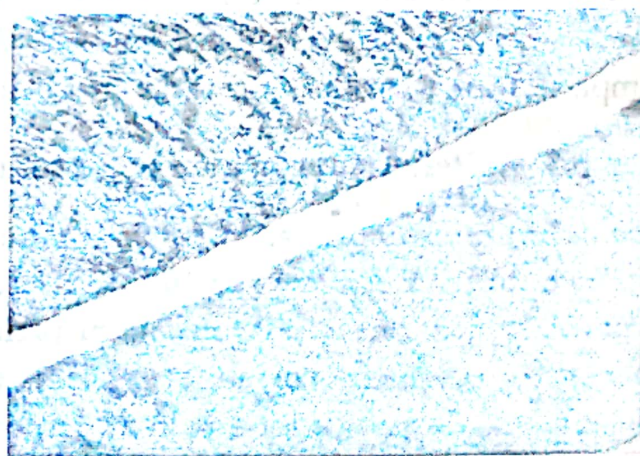


Fig. 4.10. Mugure dentar – stadiu de clopot incipient: organul smalțului în zona în care se formează teaca epitelială Hertwig; la periferia papilei dentare se remarcă existența unei zone liber celulare (secțiune demineralizată, HE, x 400).

Sintetizând, putem spune că ameloblastele induc diferențierea odontoblastelor care, prin depunerea dentinei, vor induce, la rândul lor, depunerea smalțului.

- **Diferențierea ameloblastelor**

Înainte de diferențierea completă a ameloblastelor și debutul amelogenezei, celulele epitelului intern al organului smalțului se elonghează. Consecutiv, citoplasma din zona distală va avea aceleași dimensiuni ca și citoplasma din zona proximală, care conține nucleul. În citoplasma proximală apar granulații intens acidofile care în ME corespund unui număr crescut de mitocondrii. Elongarea continuă, cu orientare înspre papila dentară, unde celulele epitelului intern al organului smalțului vin în contact cu celulele ectomezenchimale periferice, asupra cărora realizează procese de inducție pentru a le diferenția în odontoblaste. Ulterior, după organizarea stratului de odontoblaste, începe depunerea de dentină.

Trăsătura morfologică caracteristică transformării celulelor epitelului intern al organului smalțului în ameloblaste diferențiate este **modificarea polarității**. Celulele sunt prismatice, cu un nucleu mare, oval, ocupând toată citoplasma celulară. Prin creșterea în dimensiuni a celulei, nucleul rămâne oval dar devine localizat la polul apical (înspre epiteliul intermediar), pentru ca, ulterior, după depunerea primului strat de dentină, să migreze înspre polul bazal (înspre papila dentară). Polul bazal se transformă în pol apical și, consecutiv, prezintă rapid o diferențiere citoplasmatică apicală specifică – **prelungirea Tomes**, iar polul apical se transformă în pol bazal, responsabil acum de captarea substanțelor nutritive. În ME citoplasma celulară conține: complex Golgi și centrioli localizați apical, mitocondrii inițial dispersate uniform, apoi migrate bazal; apare cadrul terminal.

În intervalul în care viitoarele ameloblaste nu sunt încă complet diferențiate și își mențin contactul apropiat cu țesutul conjunctiv subjacent al papilei dentare, iar polul lor bazal este orientat spre papilă, nutriția se realizează prin intermediul capilarelor din acest țesut conjunctiv. În urma diferențierii ameloblastelor și depunerii dentinei, contactul acestora cu papila dentară este întrerupt. Din acest moment nutriția ameloblastelor se realizează prin intermediul epitelului reticular și epitelului intermediar al organului smalțului, spre care este orientat, la acest moment, polul bazal. Sursa de vascularizație pentru ameloblaste și pentru întregul organ al smalțului este reprezentată de plexul de capilare din sacul dentar, localizat adiacent epitelului extern al organului smalțului.

La marginile organului smalțului care acum are formă de clopot, zona de unire dintre epiteliul intern și epiteliul extern, denumită ansă cervicală, se

transformă în **teacă epitelială radiculară Hertwig**. Cele două epiteliu, intern și extern, realizează o expansiune; epiteliul intermediar și epiteliul reticular dispar complet la acest nivel.

2.3.4. Papila dentară în stadiul de clopot incipient

Separarea de organul smalțului suprajacent se face printr-o membrană bazală continuă, în structura căreia există collagen tip IV, V și glicozaminoglicani. Din această membrană bazală se desprind fibrile fine, aperiodice, care pătrund în interiorul papilei, într-o arie denumită „zonă liber celulară sau „zonă acelulară” (fig. 4.10.). (Această arie nu trebuie confundată cu zona liber celulară Weil, din teritoriul periferic al pulpei dentare mature).

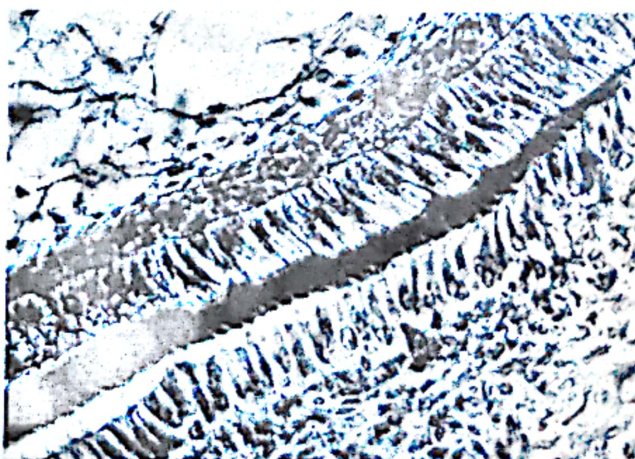
Țesutul propriu al papilei este de tip mezenchimatos, cu o substanță fundamentală bogată în glicozaminoglicani și fibre conjunctive fine și dispersate, în special de collagen tip I. Celulele dispersate în această matrice sunt de tip mezenchimal/ectomezenchimal nediferențiat, fără particularități structurale: mici, cu nucleu central și citoplasmă redusă, conținând puține organele celulare.

2.3.5. Papila dentară în stadiul de clopot avansat.

Diferențierea odontoblastelor

După fragmentarea membranei bazale și inițierea inducției epiteliului intern al organului smalțului asupra celulelor ectomezenchimale din periferia papilei, aceasta se caracterizează prin apariția **preodontoblastelor** și ulterior a **odontoblastelor** (fig. 4.11.).

Fig. 4.11. Mugure dentar – stadiu de clopot incipient: odontoblaste cu prelungiri vizibile, predentină, ameloblaste, epiteliu intermediar și reticular al organului smalțului (secțiune demineralizată, Szekely, x 400).



Pentru a determina mecanismul de inducere în stadiile mai târzii ale diferențierii țesuturilor dentare, au fost cultivate papila dentară și organ al smalțului, pe părțile opuse ale unei membrane poroase; aceste experimente de

transfiltrare au testat ipoteza implicării contactului celulă-celulă sau a moleculelor difuzabile în procesul de semnalare. Filtrele cu mărimea porilor mai mică de $0.2 \mu\text{m}$ au împiedicat diferențierea; porii de aceste dimensiuni nu previn difuzia moleculelor, dar fac imposibil contactul dintre prelungirile citoplasmice ale celulelor din mezenchim/ectomezenchim și din epiteliu. Se elimină astfel posibilitatea existenței, ca semnal, a unei molecule difuzabile.

Deoarece inhibitorii sintezei de matrice inhibă dezvoltarea dintelui și există prelungiri ale celulelor din mezenchimul/ectomezenchimul dentar care ating membrana bazală epitelială, s-a concluzionat că declanșatorul diferențierii odontoblastelor este contactul cu lamina bazală și cu matricea sa asociată; acesta ar fi un exemplu de interacțiune mediată de matrice pe rază scurtă. Se cunoaște că membrana bazală conține molecule cu capacități de factori de creștere, ca și înșiși factorii de creștere; proteoglicanii membranei bazale sunt capabili de a lega cu mare afinitate mulți factori de creștere, activi în timpul stadiilor timpurii de diferențiere.

O altă moleculă din membrana bazală – fibronectina, împreună cu molecule de adeziune celulară, sunt implicate în inițierea polarizării odontoblastelor. Tenascina, o proteină de matrice neasociată cu membrana bazală, are o contribuție în condensarea mezenchimală/ectomezenchimală, în timpul dezvoltării precoce a numeroase organe, inclusiv dinții. ME a relevat contacte directe celulă-celulă, fără formarea de joncțiuni specializate între preameloblaste și preodontoblaste; în timpul acestei perioade, lamina bazală dintre preodontoblaste și preameloblaste este penetrată de prelungiri epiteliale, devine discontinuă și este în final eliminată.

Unele prelungiri epiteliale se apropie de prelungirile preodontoblastelor și unele prelungiri ale odontoblastelor trec pe teritoriul epitelial și se pot extinde printre celulele epiteliale. Depunerea de smalț în jurul acestor prelungiri preodontoblastice determină formarea fusurilor smalțului. Aceste contacte heterotipice nu sunt implicate în inducție, deoarece ele au loc în urma inițierii polarizării odontoblastelor și ameloblastelor, după ce primul smalț și prima dentină sunt depuse.

În timpul diferențierii celulelor ectomezenchimale adiacente epiteliului intern al organului smalțului și a diviziunii lor finale, fusurile mitotice sunt perpendiculare pe planul ocupat anterior de membrana bazală (înainte de fragmentare); astfel, celulele fiice rezultate vor fi suprapuse și numai acele celule localizate adiacent fostei membrane bazale se vor diferenția în odontoblaste.

Apar două populații celulare: odontoblastele propriu-zise și stratul subodontoblastic (fig. 4.12.).

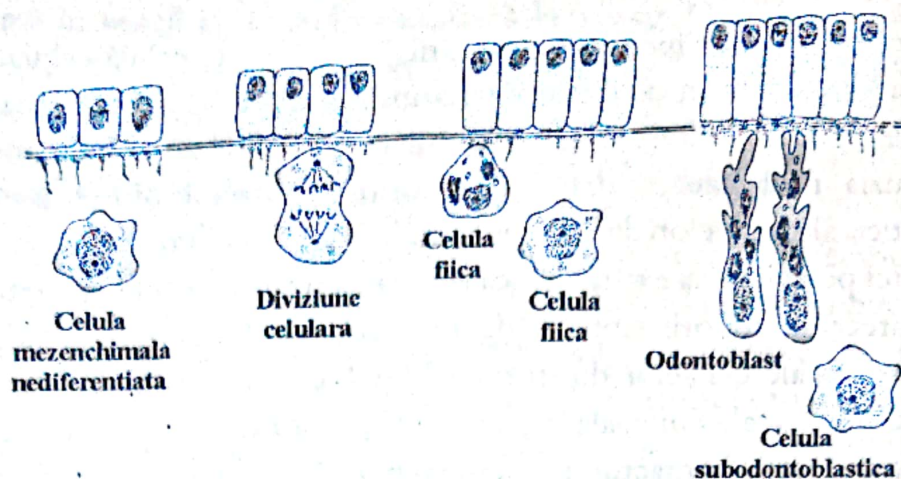


Fig. 4.12. Modelul de diferențiere al celulelor ectomezenchimale sub influența epiteliului intern al organului smalțului; apariția odontoblastelor și a stratului subodontoblastic – adaptare după (Ten Cate, 1998).

Odontoblastele sunt celule prismatic înalte, polarizate, cu organite celulare implicate în sinteza și secreția proteică extrem de bine reprezentate; ele se dispun la periferia papilei și vor secreta dentina. Zona acelulară dintre papilă și epiteliul intern al organului smalțului dispare pe măsură ce odontoblastele se diferențiază, cresc în dimensiuni și ocupă acest teritoriu.

Celulele din stratul subodontoblastic, îndepărtate din sfera de influență a epiteliului intern al organului smalțului în timpul ultimei lor diviziuni celulare, reprezintă celule ectomezenchimale expuse la întreaga cascadă a controlului diferențierii odontoblastelor, cu excepția ultimei diviziuni. Ele au capacitatea, în anumite condiții de stimulare, să se transforme în odontoblaste.

Ca urmare a elaborării dentinei, papila dentară se transformă în pulpă dentară (fig. 4.6., fig. 4.7.). În rest, structura este similară stadiului de clopot incipient. În zona centrală, în țesutul mezenchimal/ectomezenchimal, matricea extracelulară devine mai importantă (predomină fibrele de collagen tip III care formează rețele neregulate, fibrele de collagen tip I sunt puține, izolate și dispuse aleator, glicozaminoglicanii, proteoglicanii și glicoproteinele sunt bine reprezentate), iar celulele principale sunt fibroblastele.

Deja pătrunse în papila dentară din timpul stadiului de capișon, elementele vasculare se multiplică, atingând în acest stadiu un maximum de dezvoltare. Teritoriul de pătrundere a elementelor vasculare în papilă corespunde locului de formare a viitoare/viitoarelor rădăcini. În aria centrală există vase mari, iar periferic, vase mai mici. În acest stadiu, în momentul începerii dentinogenezei, terminațiile nervoase cu origine în sacul dentar pătrund în interiorul papilei/pulpei dentare, în general având un traiect asociat vaselor sanguine. Elementele nervoase de la acest nivel realizează inervația senzorială a pulpei dentare și a viitorului ligament parodontal.

2.3.6. Sacul dentar

Sacul dentar, care învelește organul smalțului și papila dentară, separându-le de țesutul mezenchimal al gingiei și de osul spongios maxilar, are o structură mult mai compactă, mai densificată. Aici predomină fibrele de collagen, orientate în manieră radiară, în jurul organului smalțului și a papilei, în detrimentul substanței fundamentale. Celulele principale sunt de tip fibroblast (denumite și fibroblaste foliculare). Zona este bine vascularizată și inervată.

Sacul dentar este responsabil de formarea parodontiului (cement, ligament, os alveolar).

Sfârșitul stadiului de clopot se caracterizează, deci, prin apariția dentinei și a smalțului, prin transformarea papilei dentare în pulpă dentară, prin structurarea elementelor de vascularizație și inervație pulpară și prin debutul proceselor formative cu origine în sacul dentar, care vor duce la formarea ulterioară a parodontiului.

2.4. APOZIȚIA. DETERMINAREA FORMEI COROANEI

Dentina și smalțul se depun în manieră apozitională, existând o depunere ritmică de matrice extracelulară, de natură organică, care se maturizează apoi prin mineralizare (fig. 4.13.). Procesul este caracterizat prin perioade de activitate și de repaus, alternând la intervale de timp precise. Dentinogeneza și amelogeneza vor fi descrise detaliat, în capitolele următoare.

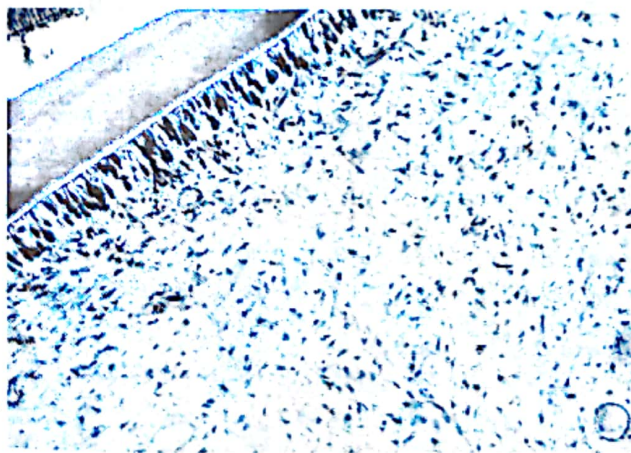


Fig. 4.13. Dentina și smalț
(secțiune demineralizată, HE, x 200).

Prin depunerea dentinei și smalțului, se formează coroana dentară.

2.4.1. Evenimente în stabilirea formei coroanei

Determinarea formei coroanei dentare are ca prim eveniment "plierea" epitelului intern al organului smalțului, care conferă forma viitoare coroanei a dintelui. Epiteliul intern al organului smalțului este supus acțiunii a două forțe

de presiune opozante (una datorată epitelului reticular al organului smalțului care, atrăgând apă, își mărește volumul și este turgescent și alta datorată papilei dentare în expansiune) care se anulează reciproc. De aceea, "plierea" nu poate fi pusă pe seama acțiunii acestor forțe. "Plierea" este rezultatul proliferării celulelor epitelului intern al organului smalțului, ale căror rate de diviziune mitotică diferă. În fapt, forma dintelui este dependentă de momentul opririi acestei diviziuni mitotice, moment care corespunde transformării celulelor în ameloblaste și exercitării funcției de depunere a smalțului, de către acestea.

Locul în care se produce inițial maturizarea primelor ameloblaste reprezintă locul de apariție a viitorului cuspid și este denumit **punct de maturare** sau "centru de creștere". În lateral de acest punct proliferarea continuă; însă epiteliul intern al organului smalțului trebuie să respecte zona sa de extindere, restricționată și limitată prin existența ansei cervicale. De aceea, singura posibilitate a celulelor care proliferază este să se dispună într-o manieră "pliată", în jurul punctului inițial, pe care îl ascensionează. Se formează astfel primul cuspid (fig. 4.14.).

În continuare, punctul de maturare se transformă în **zonă de maturare**, care se deplasează în jos și în lateral, pe panta cuspidului/cuspizilor. Depunerea dentinei și smalțului are rol de a stabili conturul exterior și viitoarea joncțiune amelodentină. Astfel, apariția zonei de maturare inițiale, de vârf, este urmată de apariția unor zone de maturare laterale și, în acest mod, cuspidul crește.

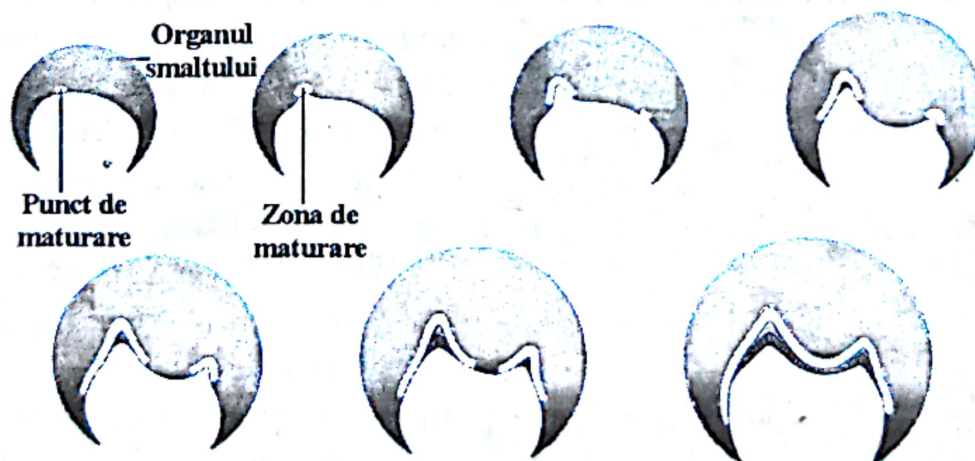


Fig. 4.14. Determinarea formei coroanei, prin stabilirea punctului/punctelor de apariție a/ale primului cuspid/cuspizilor
– adaptare după (Ten Cate, 1998).

De-a lungul epitelului intern al organului smalțului, pot să apară încă unu-două-trei puncte de maturare; aceste puncte de maturare, responsabile de formarea cuspizilor, vor determina profilul cuspidian al coroanei. Ultima zonă care se edifică este zona cervicală a dintelui. De la începutul dentinogenezei și până la sfârșitul amelogenezei coroana crește în dimensiuni de aproximativ

4 ori. Creșterea în dimensiuni se datorează proliferării celulare din aria cervicală, alături de depunerea smalțului până la o grosime finală de 2,5 mm.

În timp ce procesul de amelogenază se desfășoară, epiteliul extern al organului smalțului, epiteliul reticular și epiteliul intermediar pierde treptat caracteristicile morfologice anterioare; epiteliul reticular se reduce semnificativ prin dispariția materialului intercelular și colapsează; consecutiv, cele trei straturi epiteliale nu mai pot fi individualizate și formează un strat unic, compact, adiacent ameloblastelor. Când depunerea matricii smalțului este completă, fiind realizată întreaga grosime a smalțului coronar, ameloblastele intră într-o fază tranzițională scurtă, modificându-și morfologia: corpul celular își reduce dimensiunile, prelungirea Tomes dispăre.

După ce maturarea smalțului este completă, ameloblastele împreună cu epiteliul stratificat adiacent formează **epiteliul redus al organului smalțului** – mai multe rânduri de celule cubice uniforme. Acest epiteliu acoperă smalțul matur, având funcții multiple: morfogenetică (intervine în modelarea formei coroanei), inductivă pentru inițierea dentinogenezei coronare și radiculare (determină dimensiunile, forma și numărul de rădăcini), formativă (intervine în depunerea smalțului și în stabilirea joncțiunii dentogingivale) și protectivă (izolează smalțul de componentele țesutului conjunctiv din sacul dentar și permite erupția fără a expune țesutul conjunctiv). Funcția protectivă este demonstrată în cazul unor rupturi precoce ale epitelului, care favorizează contactul celulelor din sacul dentar cu smalțul și, consecutiv, diferențierii acestora, depunerea de cement pe smalț.

2.4.2. Mecanisme de stabilire a formei dintelui – teorii

Specia umană are o dentiție heterodontă, existând trei tipuri de dinți: incisivi, canini și molari. Studii de specialitate au încercat să descifreze mecanismele prin care este determinată forma dintelui și, în momentul de față, sunt acceptate două teorii, ambele susținute de dovezi științifice.

- **Teoria câmpurilor**

Teoria câmpurilor pleacă de la ideea că factorii implicați în determinarea formei dintelui apar în interiorul ectomezenchimului, în anumite teritorii – numite câmpuri. Aceste câmpuri sunt distincte și apar gradat pentru fiecare familie de dinte. Teoria este susținută de faptul că fiecare dintre câmpuri prezintă combinații variate de gene homeobox de modelare.

Toate genele homeobox conțin o regiune identică, formată din 180 de perechi de baze nucleotidice (homeoboxul) și funcționează producând factori de transcripție de natură proteică, care se leagă de ADN-ul de pe alte gene, pentru reglarea expresiei. Aceste gene homeobox au fost identificate la șoarece;

deoarece șoarecii nu au canini, codul obținut este considerat "speculativ"; există însă o posibilă suprapunere a genelor, pentru o presupusă regiune a caninilor. Combinațiile expresiilor diferite de gene homeobox ar putea fi: pentru incisivi, MSX-1, MSX-2; pentru canini, MSX-1, MSX-2, DLX-2; pentru molari, BARX-1, DLX-2. Aceste coduri sau asocieri de reguli de asamblare sunt implicate în reglarea dezvoltării dentare.

Alături de genele homeobox, în dezvoltarea dentară intervin molecule reglatoare: factori de creștere (din familiile TGF β , EGF, FGF, IGF, PDGF, neurotrofine) și acizi retinoici. Pentru factorii de creștere, considerați agenți ai inducției, există receptori de suprafață celulară, care conferă competența celulei. În schimb, acizii retinoici reacționează cu receptori intracelulari.

• Teoria clonei

Teoria clonei are la bază ipoteza că fiecare familie de dinte se formează dintr-o anumită clonă de celule ectomezenchimale, asupra cărora epiteliul induce o programare specială, pentru a produce dinte de un anumit model. În sprijinul acestei idei au fost izolate țesuturi din prezumptivii molari 1, care și-au continuat evoluția, formând trei molari în secvența pozițională normală.

Opinia generală a specialiștilor în domeniu pledează pentru acceptarea ambelor teorii, mecanismele acționând, posibil, interdependent și în corelație cu elementul temporal. În plus, experimentele realizate pentru demonstrarea interrelațiilor epitelio-mezenchimale și a proceselor de inducție reciprocă subliniază rolul deosebit al țesutului ectomezenchimal.

Se insistă mult, în același context, pe rolul care poate fi atribuit nodului smalțului, la nivelul căruia a fost evidențiată expresia factorilor de transcripție și creștere, asociată cu teritoriile de localizare a viitorilor cuspizi.

3. FORMAREA RĂDĂCINII

Formarea rădăcinii debutează după definitivarea formării coroanei, la nivelul viitoarei joncțiuni amelocementare și se continuă și după momentul erupției.

Un moment esențial în formarea rădăcinii este depunerea de dentină. Reamintim că depunerea de dentină este dependentă de formarea odontoblastelor iar acestea, la rândul lor, apar în urma unui proces de inducție realizat de celulele epiteliului intern al organului smalțului. În acest context, celulele epiteliului intern al organului smalțului sunt absolut necesare pentru a induce formarea rădăcinii.

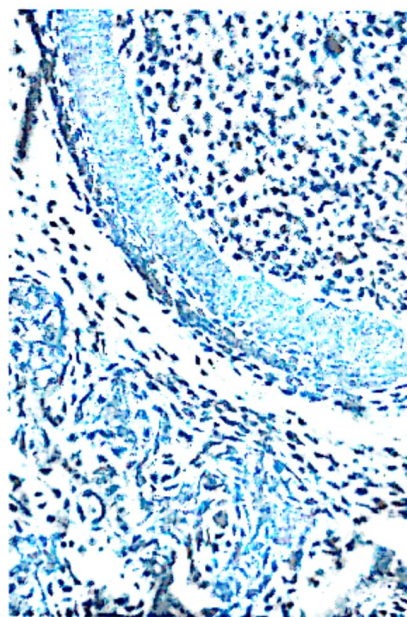
3.1. ELEMENTE MORFOLOGICE CU ROL ÎN FORMAREA RĂDĂCINII

Elementele implicate în formarea rădăcinii sunt: **ansa cervicală transformată în teacă epitelială radiculară Hertwig, diafragmul epitelial, sacul dentar.**

Lungimea, curbura, grosimea și numărul de rădăcini sunt dependente de teaca epitelială radiculară Hertwig și de celulele adiacente, din sacul dentar.

După edificarea coroanei ansa cervicală se modifică, devenind constituită numai din două straturi celulare: epiteliul intern și epiteliul extern. Ea se transformă în **teacă epitelială radiculară Hertwig**, element morfologic denumit “arhitectul” rădăcinii (fig. 4.15.).

Fig. 4.15. Mugure dentar
– teacă epitelială Hertwig
(secțiune demineralizată, HE, x 400).



Celulele epiteliului intern al organului smalțului, în contact cu papila dentară, vor induce apariția odontoblastelor și depunerea dentinei, dar ele nu se vor mai diferenția în ameloblaste și, consecutiv, în zona respectivă nu se va depune smalț. Teaca epitelială Hertwig crește într-un plan orizontal spre interior, spre pulpa dentară, “îndoindu-se” la extremitățile sale sub un unghi de 45° , pentru a forma o structură ca un disc. Acest disc se dispune de jur-împrejurul pulpei dentare, înconjurând-o complet și separând-o de sacul dentar. Prin formarea discului rămâne descoperită numai o zonă, cu dimensiuni relativ reduse, din porțiunea bazală a pulpei. Porțiunile îndoite ale tecii epiteliale Hertwig, de fapt marginile sau terminațiile acesteia, se numesc **diafragm epitelial** (fig. 4.16., 4.17., 4.18.). Diafragmul epitelial, după ce înconjoară zona de dimensiuni reduse din porțiunea bazală a pulpei coronare, îngustând-o, proliferază cu direcție de orientare în jos, spre viitorul apex al rădăcinii și implicit, viitorul foramen apical. Diafragmul epitelial păstrează o dimensiune constantă în timpul dezvoltării rădăcinii. Pe măsură ce rădăcina crește în lungime, coroana dintelui se deplasează ascendent față de baza criptei care conține dintele, creând astfel un spațiu necesar pentru elongarea și definitivarea rădăcinii. Rata de alungire radiculară este aceeași cu rata de ascensionare ocluzală a coroanei.

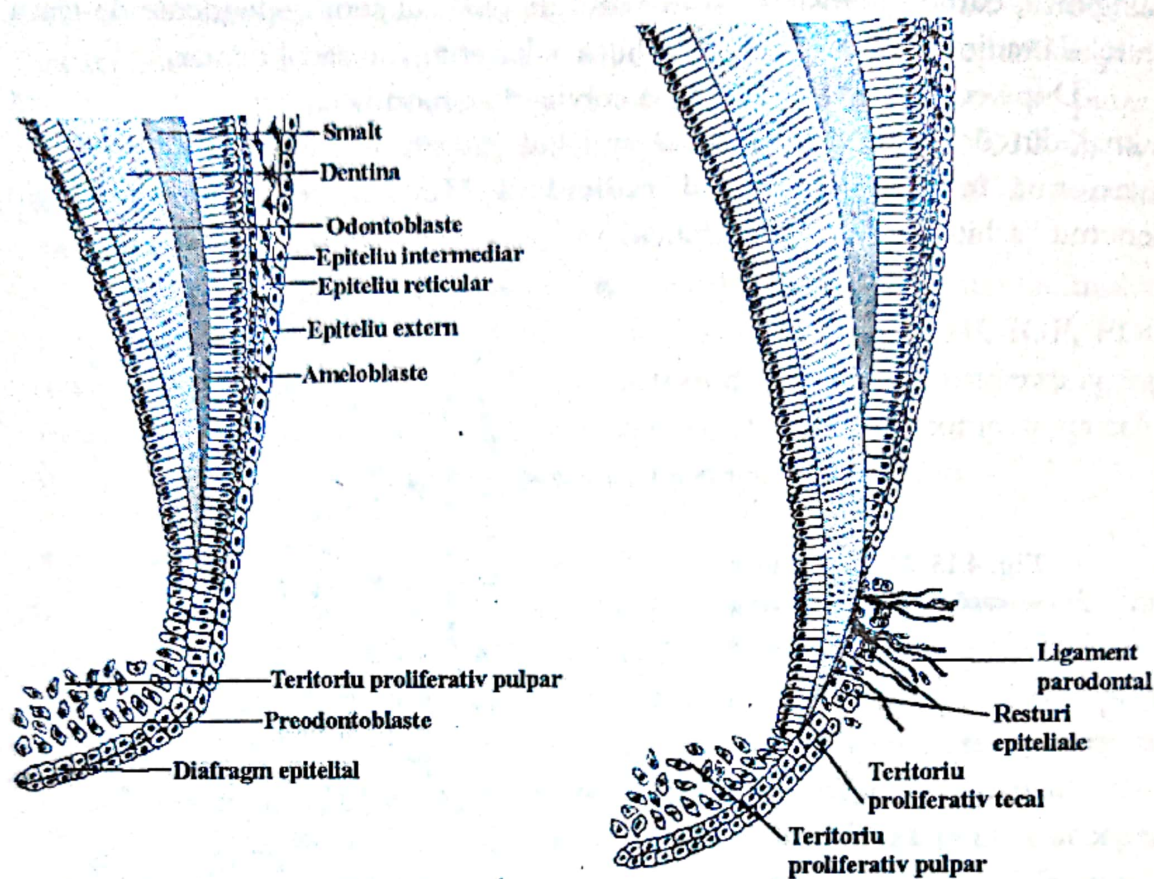


Fig. 4.16. Elemente morfologice implicate în constituirea diafragmului epitelial, în momente evolutive diferite
– adaptare după (Avery, 1994).

Considerații clinice

Discontinuități ale tecii epiteliale radiculare Hertwig conduc, prin lipsa celulelor epiteliale, la imposibilitatea de diferențiere a odontoblastelor și, consecutiv, la absența dentinei în aria respectivă (în special în treimea apicală a rădăcinii). Apare astfel un canal lateral suplimentar, denumit canal accesoriu, care leagă ligamentul parodontal cu canalul radicular principal.

Dacă, însă, teaca epitelială radiculară Hertwig nu degenerază, menținându-se în exteriorul dentinei radiculare, celulele mezenchimale ale sacului dentar nu își pot exprima abilitatea de transformare în cementoblaste. În aceste condiții, nu se formează cement și apar zone de rădăcină cu dentina expusă. Astfel de zone se localizează cu predilecție cervical și sunt responsabile de sensibilitatea dentinară cervicală, în momentul instalării unei recesiuni gingivale.

3.2. FORMAREA RĂDĂCINII LA DINȚII MONORADICULARI

Teaca epitelială Hertwig și diafragmul epitelial cresc ca o manșetă în jurul pulpei dentare, inducând depunerea dentinei radiculare. Alte comparații sugestive pentru a înțelege maniera de dispunere a tecii epiteliale Hertwig se fac cu un tub, o fustă sau un guler.

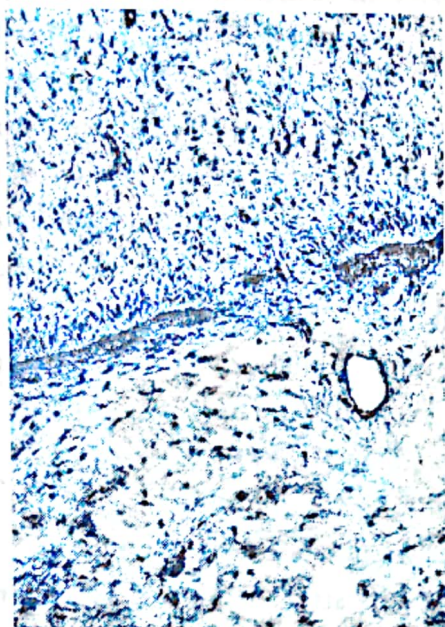


Fig. 4.17. Mugure dentar – stadiu de clopot avansat: diafragm epitelial (secțiune demineralizată, HE, x 400).

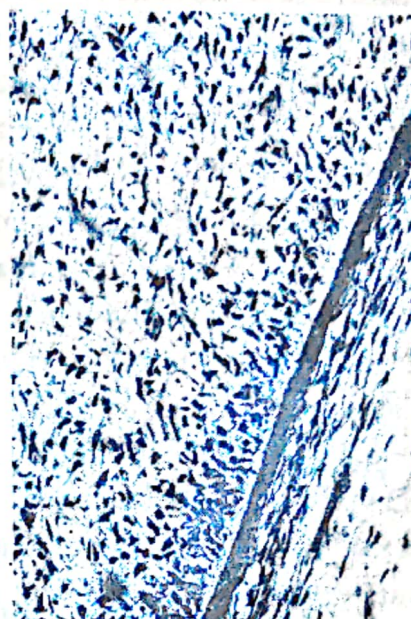


Fig. 4.18. Diafragm epitelial (secțiune demineralizată, HE, x 400).

După ce primul strat de dentină radiculară s-a depus, celulele epiteliale din teaca epitelială radiculară Hertwig se separă de dentină și prezintă modificări degenerative care duc la apariția de discontinuități. Rămân astfel numai insule mici de celule epiteliale. Acestea vor migra dinspre dentină înspre sacul dentar, inducând diferențierea celulelor mezenchimale/ectomezenchimale ale acestuia. Celulele mezenchimale/ectomezenchimale din sacul dentar migrează în sens invers, înspre interior, spre aria de dentină depusă în jurul rădăcinii în formare.

În urma contactului cu dentina radiculară ele se transformă în cementoblaste, responsabile de elaborarea cementului.

În paralel cu formarea și depunerea de cement, celulele epiteliale restante din teaca epitelială radiculară Hertwig, grupate în mici insule, se distanțează și mai mult de suprafața externă a rădăcinii. Ele se stabilesc în zona viitorului ligament parodontal, sub forma **resturilor epiteliale Malassez**.

La persoanele tinere, resturile Malassez se observă cel mai frecvent în zona apicală; după vârsta de 20 de ani, resturile Malassez apar frecvent în zona cervicală, fapt explicabil dacă ne reamintim că mișcarea ascendentă și exfolierea sunt proprietăți specifice celulelor epiteliale.

Uneori însă, dacă migrarea spre exterior nu este suficient de rapidă, ele pot fi "sechestrare" între dentina radiculară formată și cementul suprajacent. În aceste condiții, resturile Malassez constituie punctul de origine pentru elaborarea unui tip particular de cement, cementul intermediar epitelial.

Morfologic, resturile Malassez pot să apară fie în manieră extinsă, ca plaje epiteliale în rețea anastomozată, dispusă în lungul rădăcinii, fie ca insule izolate de celule, în masa de țesut conjunctiv a viitorului ligament parodontal, fie ca celule izolate, în contact cu cementul. În cazul în care apar în grup, celulele au o formă neregulată, cu nuclei ovali, alungiți sau indentați și citoplasmă densă; sunt unite între ele prin hemidesmozomi; ME relevă prezența de mitocondrii, ribozomi, granule dense, tonofilamente unice sau în fascicule, ancorate în plăcile de atașament desmozomal. Dacă celula epitelială este unică, izolată, are o formă regulată și un nucleu rotund. Din punct de vedere funcțional, aceste celule epiteliale se pot prezenta în trei stadii diferite: proliferativ (proces de diviziune), repaus (inactivitate), degenerare (liză celulară).

Datorită degenerării rapide și fragmentării consecutive, în paralel cu depunerea dentinei radiculare, teaca epitelială radiculară Hertwig nu poate fi observată niciodată în întregime, sub forma unui strat continuu. Diafragma epitelială persistă însă ceva mai mult timp, celulele de la acest nivel degenerând după ce rădăcina a fost complet structurată.

Considerații clinice

În anumite condiții patologice, resturile Malassez se pot transforma, prin proliferare, în chisturi, sau stau la baza apariției unei tumori. În procesul de degenerare pot constitui un suport pentru edificarea unor structuri calcificate, formând cementsculi în ligamentul parodontal.

Dacă totuși celulele tecii epiteliale radiculare Hertwig rămân aderente de suprafața dentinei radiculare din aria cervicală, ele se pot diferenția în ameloblaste și pot produce smalț, care apare sub forma unor "picături"; aceste "picături" poartă denumirea de perle de smalț și sunt localizate cel mai frecvent în aria de furcație radiculară a molarilor permanenți.

3.3. FORMAREA RĂDĂCINII LA DINȚII MULTIRADICULARI

Procesul de formare a rădăcinii este asemănător cu cel al dinților monoradiculari.

Și aici, teaca epitelială radiculară Hertwig are inițial o formă de tub, manșetă, guler sau fustă care "atârână" de organul smalțului. Există astfel un trunchi radicular comun (baza unică a rădăcinii), localizat la nivelul cervixului, între smalțul cervical și zona de furcație radiculară.

Apariția mai multor rădăcini are loc datorită creșterii diferențiate a tecii epiteliale radiculare Hertwig. Diafragma epitelială dezvoltă expansiuni sub forma unor "limbi" epiteliale (2-3), care pleacă din puncte opuse și converg spre înăuntru, stabilind contacte unele cu altele și determinând diviziunea trunchiului radicular comun în două sau trei rădăcini. Zonele de contact formează "poduri" epiteliale în zona de furcație. Comparația cu o fustă poate fi păstrată, dar de data aceasta este vorba de o fustă pantalon, fiecare compartiment corespunzând unei rădăcini (fig. 4.19.).

De jur-împrejurul fiecărui astfel de compartiment, epiteliul continuă proliferarea, diafragmele epiteliale rezultate elongându-se dinspre coroană spre viitorul apex. Consecutiv apar odontoblastele și se va depune dentină, nu numai în jurul fiecărei rădăcini, ci și între rădăcini.

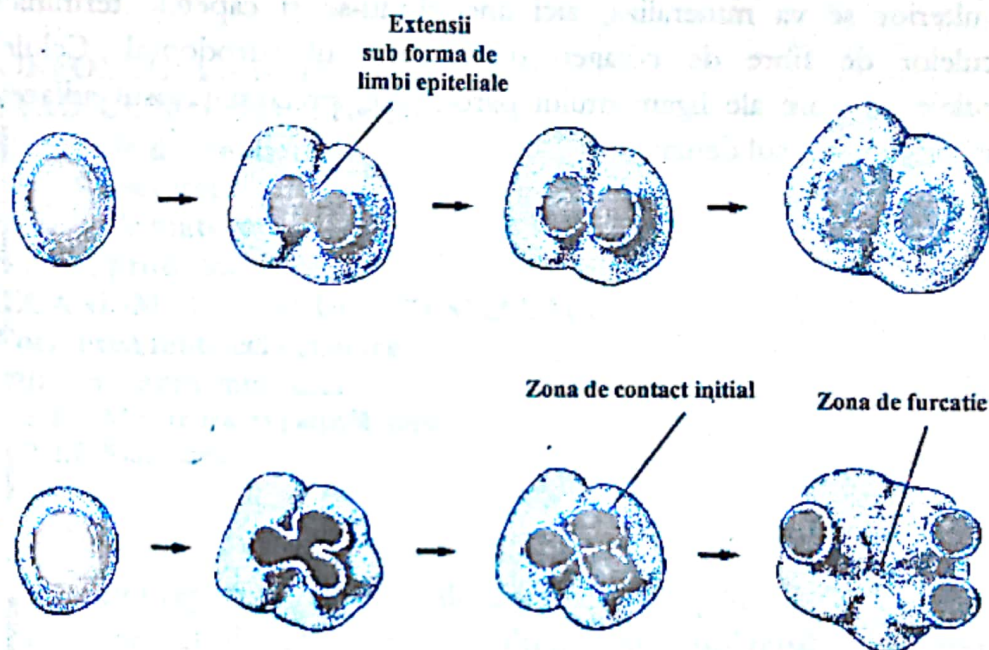


Fig. 4.19. Formarea rădăcinii la dinții multiradiculari – adaptare după (Avery, 1994).

Degenerarea celulelor epiteliale din teaca epitelială radiculară Hertwig are loc în același mod ca și la dinții monoradiculari, iar cementoblastele cu origine în sacul dentar vor iniția depunerea de cement peste dentina formată.

Considerații clinice

În aria de furcație, la dinții multiradiculari, pot apare defecte de dezvoltare prin incompleta fuziune a expansiunilor sub formă de "limbi" epiteliale care organizează diafragmul epitelial și determină diviziunea trunchiului radicular în mai multe canale radiculare. La acest nivel pot apare frecvent canale radiculare accesorii.

3.4. EVOLUȚIA SACULUI DENTAR

Finalizarea procesului de dezvoltare a dintelui presupune, după etapa de formare a rădăcinii, ancorarea sa la nivel maxilar. Pentru aceasta, țesuturile de suport ale dintelui se dezvoltă în paralel. Un rol deosebit revine aici sacului dentar, care în stadiul de clopot este constituit dintr-un ansamblu fibrocelular care înconjoară atât papila dentară, cât și organul smalțului. Sacul dentar formează nu numai cementul, ci și ligamentul parodontal și osul alveolar. De asemenea, o structură care trebuie luată în considerare este cripta sau alveola dentară.

Pe măsură ce teaca epitelială radiculară Hertwig se fragmentează, celulele ectomezenchimale din foliculul dentar pătrund printre fenestrațiile epiteliale, se așează pe dentina radiculară nou formată și se diferențiază în cementoblaste – celule responsabile de formarea și depunerea cementului. Cementoblastele vor sintetiza o matrice organică constituită din substanță fundamentală și collagen, care ulterior se va mineraliza, aici ancorându-se și capetele terminale ale fasciculelor de fibre de collagen din ligamentul parodontal. Celulele și fasciculele de fibre ale ligamentului parodontal, precum și osul adiacent au aceeași origine – sacul dentar.

Capitolul 5

AMELOGENEZA

1. MORFOLOGIA AMELOBLASTULUI	127
1.1. STADIUL MORFOGENETIC	127
1.2. Stadiul de diferențiere	127
1.3. Stadiul secretor	129
1.4. Stadiul de maturare	130
1.5. Stadiul protector	132
2. MECANISMUL PRODUCERII SMALȚULUI	132
2.1. Formarea matricei organice	133
2.2. Mineralizarea smalțului	135
2.2.1. Mineralizarea parțială imediată	136
2.2.2. Maturarea	136

Amelogeneza reprezintă procesul de formare a smalțului.

În procesul de formare a smalțului, ameloblastul se diferențiază, devenind o celulă polarizată, cu funcție secretorie.

Modalitatea de sinteză, depunere și mineralizare are la bază transformările ameloblastului.

1. MORFOLOGIA AMELOBLASTULUI

Sunt descrise 5 stadii succesive pe care ameloblastul le parcurge pe durata procesului de amelogeneză, fiecare stadiu având o anume semnificație în desfășurarea procesului. Aceste stadii sunt: morfogenetic, de diferențiere, secretor, de maturare și protector (fig. 5.1.).

1.1. STADIUL MORFOGENETIC

Stadiul morfogenetic corespunde momentului în care celulele epitelului intern încep să se transforme în ameloblaste.

1.2. STADIUL DE DIFERENȚIERE

Stadiul de diferențiere corespunde momentului de debut al amelogenezei.

Celula crește în dimensiuni, se elonghează, devenind prismatică, iar nucleul se deplasează din poziția inițială spre stratul intermediar, astfel încât apare situat bazal.

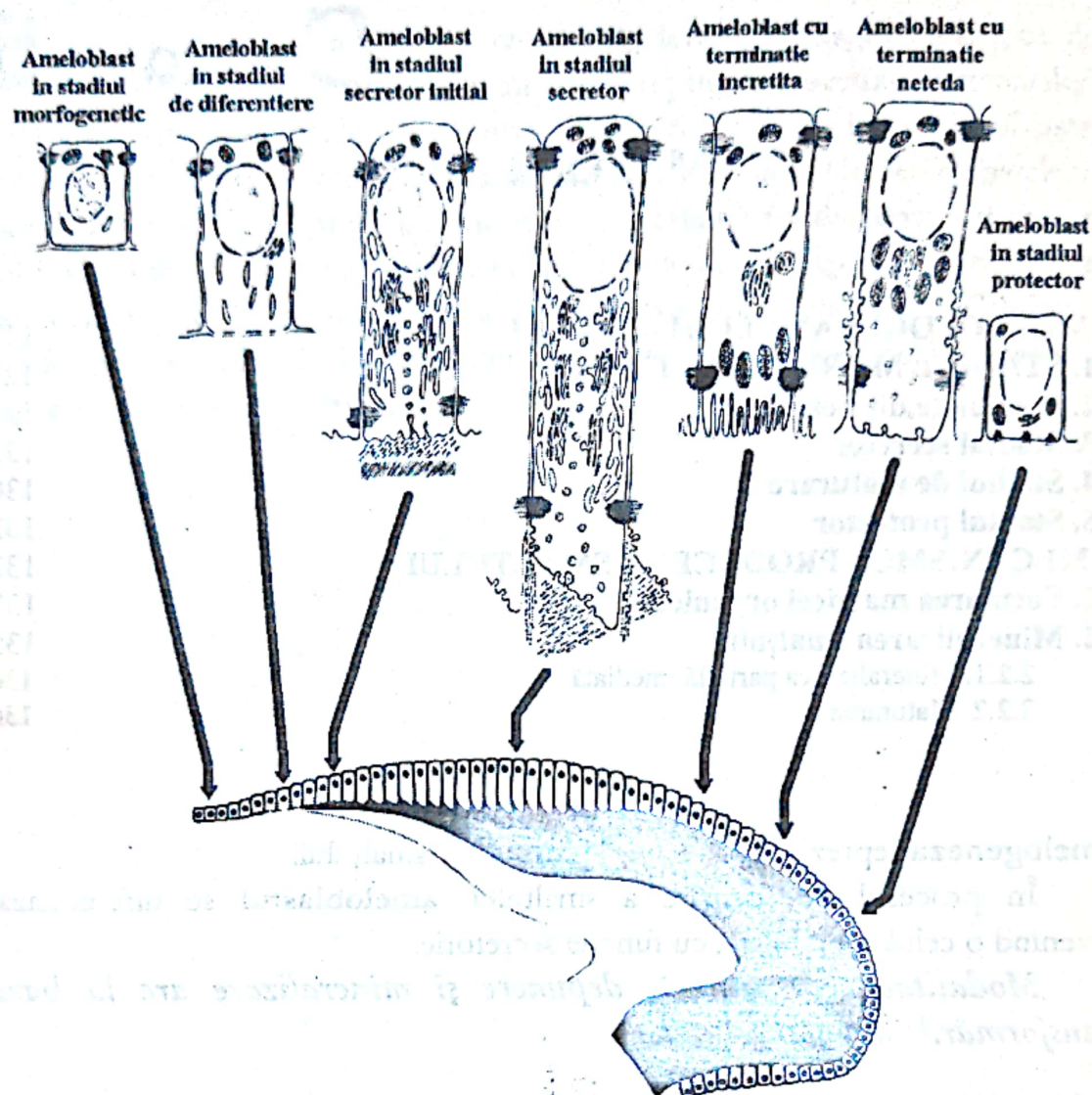


Fig. 5.1. Stadii succesive de diferențiere a ameloblastelor în cursul procesului de amelogenază
– adaptare după (Ten Cate, 1998).

ME relevă organele celulare bine reprezentate: RER, complex Golgi (localizat supranuclear, în treimea apicală, cu fața trans/de maturare orientată spre centrul celulei), mitocondrii numeroase (situate mai ales în regiunea proximală, câteva fiind răspândite în citoplasmă). Celula prezintă astfel un pol apical secretor și un pol bazal nonsecretor. Complexele joncționale sunt bine dezvoltate. Citoscheletul apare sub forma unui sistem de cadru terminal, format din filamente fine de actină, orientate radiar, de la nivelul complexelor joncționale în zone de condensare localizată a citoplasmei, în strânsă asociere cu membrana celulară. Acest cadru terminal se prezintă sub formă de bare terminale apicale și bare terminale bazale.

La polul bazal, zona din ameloblast situată sub cadrul terminal este denumită "umflătura bazală". De la acest nivel, înspre organul smalțului se

detașează numeroase expansiuni scurte și groase, prin care se stabilesc contacte directe cu celulele stratului intermediar al organului smalțului.

Sistemul complex de joncțiuni este responsabil de crearea legăturilor intercelulare, de solidarizare și de comunicare. Joncțiunile laterale, interameloblastice sunt de tip gap, strânse, și desmozomale. Joncțiunile bazale, între ameloblaste și celulele stratului intern al organului smalțului, sunt de tip gap și desmozomale.

1.3. STADIUL SECRETOR

Stadiul secretor corespunde întregii perioade de depunere a matricei organice a smalțului.

În ME se remarcă o dezvoltare a organitelor celulare, în special a RER și a aparatului Golgi. La polul apical al ameloblastului, caracteristică este apariția unei structuri specializate, numită **prelungire Tomes** (fig. 5.2). Barele terminale apicale separă complet prelungirea Tomes de celula propriu-zisă. Prelungirea este divizată, spațial, în două zone: proximală și distală (fig.5.3). Zona proximală, situată imediat deasupra barelor terminale apicale, este în contact cu ameloblastele adiacente. Zona distală, denumită și zonă interdigitantă, va fi înconjurată de matricea smalțului. În citoplasma prelungirii Tomes există numeroase granule secretorii și vezicule mici, dar nu și organite celulare.

Fig. 5.2. Ameloblaste cu polaritate schimbată și prelungiri Tomes orientate spre dentina deja depusă (secțiune demineralizată, HE, x 400).

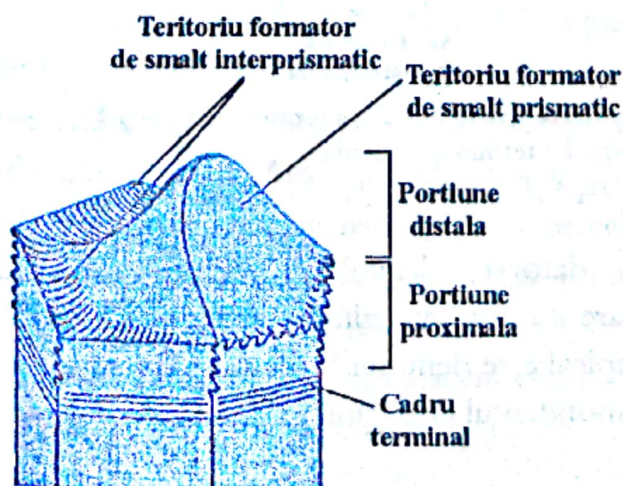
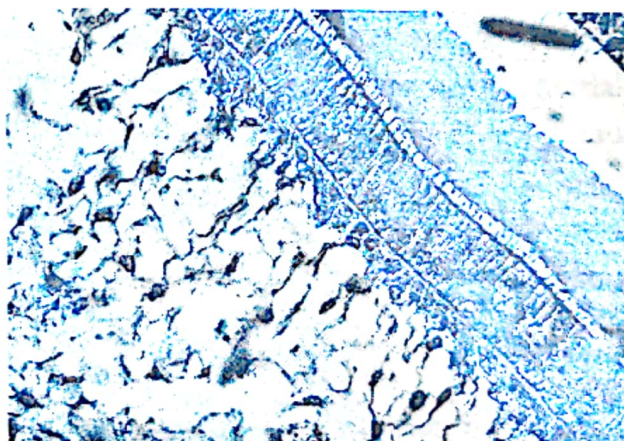


Fig. 5.3. Prelungire Tomes – individualizarea zonei proximale și zonei distale - adaptare după (Avery, 1994).

1.4. STADIUL DE MATURARE

Stadiul de maturare corespunde etapei de mineralizare a smalțului.

Ameloblastul suferă o serie de transformări semnificative, care sunt responsabile pentru procesul de maturare al smalțului. Ameloblastul își modifică morfologia și activitatea celulară, proces denumit modulație; aceste modificări sunt reversibile.

Inițial există o etapă tranzițională, considerată de unii specialiști chiar un stadiu independent. Celula scade în dimensiuni (prin pierderea în înălțime și în volum), iar organele celulare sunt mult diminuate (excesul rămas ca urmare a procesului de sinteză și secreție este învelit în vacuole autofage și distrus de către enzimele lizozomale) și orientate spre partea apicală a celulei.

Ulterior, ameloblastul prezintă două tipuri importante de transformări: la nivelul polului apical și la nivelul joncțiunilor intercelulare. Polul apical al ameloblastelor, la nivelul cărui prelungire Tomes nu mai este prezentă, apare fie cu aspect "încrêțit", fie cu aspect neted (fig.5.4., fig. 5.5., fig. 5.6.).

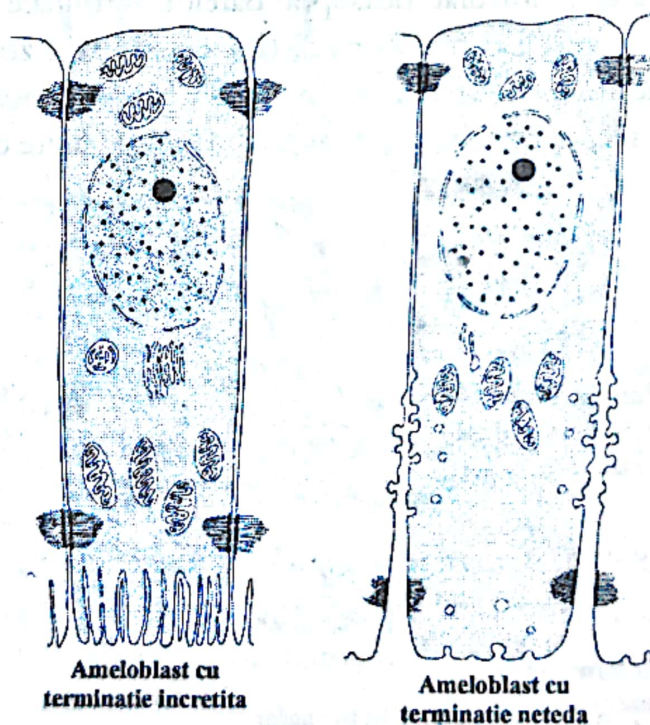


Fig. 5.4. Diferențe morfologice între ameloblastul cu terminație încrêțită și ameloblastul cu terminație netedă
– adaptare după (Ten Cate, 1998).

Aspectul "încrêțit" este datorat dezvoltării unor expansiuni citoplasmice multiple asemănătoare cu microvilozitățile intestinale, dar mult mai neregulate; în acest caz, polul apical este denumit "terminație încrêțită" sau "manșetă dantelată, plisată" – corespondentul "marginii în perie".

Fig. 5.5. Ameloblaste cu margine netedă (secțiune demineralizată, HE, x 400).

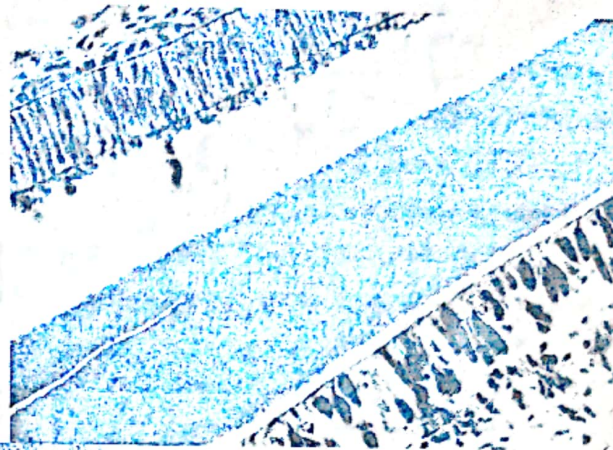
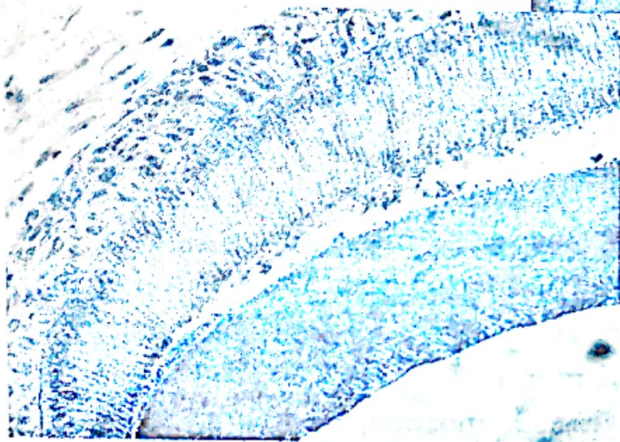


Fig. 5.6. Ameloblaste cu margine încrețită (secțiune demineralizată, HE, x 400).



Ameloblastele cu terminație încrețită au rol în introducerea de material anorganic adițional în timp ce ameloblastele cu terminație netedă preiau materialul organic și apa din smalț (fig. 5.7.).

Complexele joncționale capătă un rol de “santină”, permițând o triere a elementelor care pot sau nu pot să treacă printre ele și, implicit, pot intra sau ieși din smalț. În acest stadiu, ele prezintă capacități adaptative devenind, funcție de necesitate, mai strânse sau mai laxe.

Ameloblastele cu terminație încrețită dezvoltă complexe joncționale distale (spre smalț) strânse în timp ce joncțiunile proximale (spre polul bazal) devin laxe. Astfel, materiale anorganice, alături de produși proteici cu greutate moleculară mică, rezultați din distrugerea proteinelor smalțului, trec prin acest tip de ameloblaste. Ameloblastele cu terminație netedă dezvoltă complexe joncționale proximale strânse, în timp ce cele distale devin laxe. Acest fapt permite trecerea materialelor organice printre ameloblastele cu terminație netedă, care vor absorbi astfel proteine și apă pe fețele lor laterale (fig. 5.4.).

Astfel smalțul situat suprajacent celor două tipuri diferite de ameloblaste diferă ca și compoziție chimică, diferențele fiind specifice perioadei de modulare.

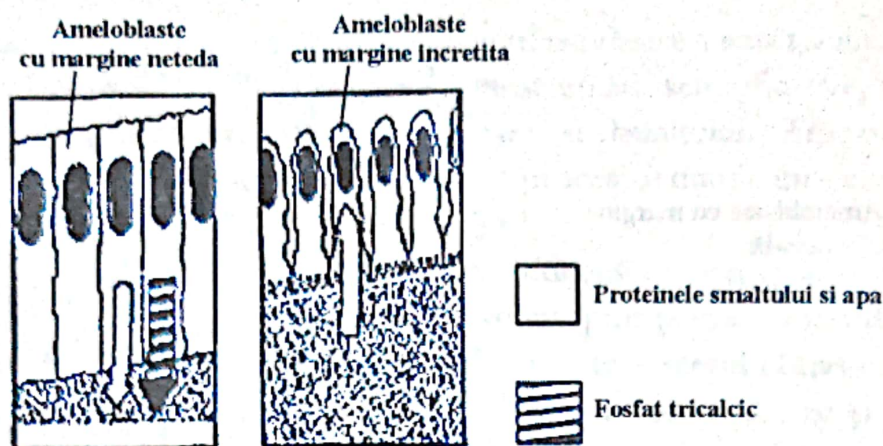


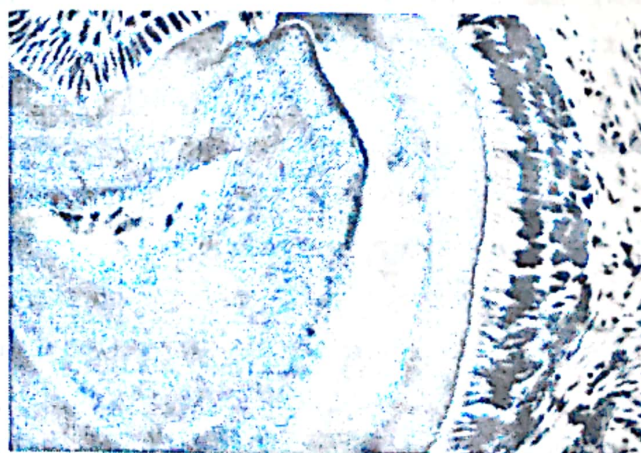
Fig. 5.7. Diferențe funcționale între ameloblastul cu terminație încrețită și ameloblastul cu terminație netedă, în corelație cu rolul acestora în amelogeneză – adaptare după (Avery, 1994).

1.5. STADIUL PROTECTOR

Stadiul protector corespunde perioadei finale de formare a smalțului (fig. 5.8.).

Este caracterizat prin alte transformări morfologice. Ameloblastul pierde complet prelungirea Tomes, polul apical devenind aplatizat. Din populația totală de ameloblaste, aproximativ 25% mor, restul secretă un material similar cu membrana bazală și formează hemidesmozomi, realizând astfel un atașament extrem de puternic de suprafața smalțului nou format. Acest atașament are un rol important în viitor, în stabilirea joncțiunii dentogingivale.

Fig. 5.8. Smalț edificat – ameloblaste în stadiu protector (secțiune demineralizată, HE, x 400).

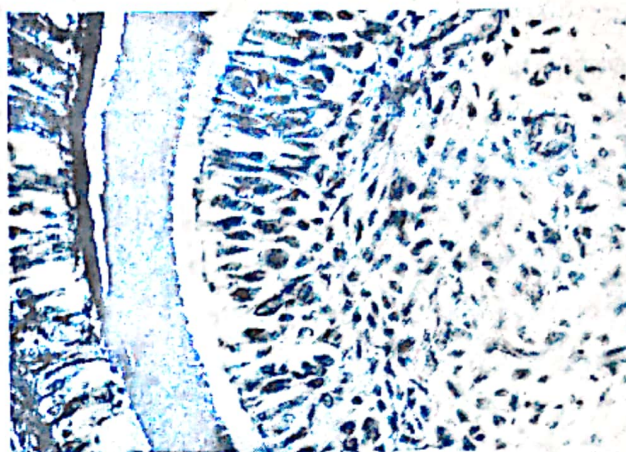


2. MECANISMUL PRODUCERII SMALȚULUI

Epiteliul intern al organului smalțului induce diferențierea celulelor din periferia papilei dentare adiacente în odontoblaste, celule specializate, responsabile de sinteza dentinei.

Inițierea procesului de formare a smalțului este absolut dependentă de formarea dentinei (fig. 5.9.).

Fig. 5.9. Primul strat de smalț depus deasupra dentinei (secțiune demineralizată, Szekely, x 400).



Primul strat de dentină depus este denumit membrana dentino-amelara. Stratul de dentină induce diferențierea și transformarea celulelor epiteliului intern al organului smalțului în ameloblaste. Acest proces de interdependență poartă numele de **inducție reciprocă**.

Membrana bazală care separă ameloblastele de odontoblaste se dezintegrează după formarea predentinei și în timpul diferențierii ameloblastelor. Un rol aparte revine și celorlalte epitellii ale organului smalțului. Ameloblastele sunt în relație, prin desmozomi, cu celulele epiteliului intermediar. Celulele epiteliului intermediar sintetizează fosfataza alcalină (care intervine în procesul de mineralizare) și predau ameloblastelor substanțe preluate din circulație (aceste substanțe sunt preluate inițial de către celulele epiteliului extern al organului smalțului apoi sunt filtrate de celulele epiteliului reticulat).

Legătura care există între cele patru tipuri de epitellii ale organului smalțului permite nutriția ameloblastelor care sunt situate distanțat de vasele de sânge existente în foliculul dentar.

Procesul de formare a smalțului se desfășoară în două etape:

- formarea matricei organice;
- mineralizarea matricei.

2.1. FORMAREA MATRICEI ORGANICE

Etapa de formare a matricei organice corespunde stadiului de diferențiere și stadiului secretor al ameloblastului.

Procesul de formare a smalțului implică migrarea ameloblastelor de la nivelul joncțiunii amelodentine spre exterior. Acest proces debutează la polul apical al ameloblastelor prin secreție de matrice organică. În citoplasma celulară, proteinele smalțului se sintetizează în RER, după care trec în complexul Golgi, unde sunt condensate și împachetate în granule secretorii

golgiene, învelite de membrană. Vacuolele golgiene sunt eliminate prin prelungirea Tomes, orientată spre stratul de dentină recent format.

Pe măsură ce ameloblastul migrează, matricea se depune în jurul prelungirii Tomes și se formează prisme.

Datorită prelungirilor Tomes care vor proemina în smalțul nou format, joncțiunea dintre ameloblaste și smalțul în curs de depunere are un aspect comparat cu "dinți de ferăstrău" sau "gard din țărâși" (fig. 5.10.).

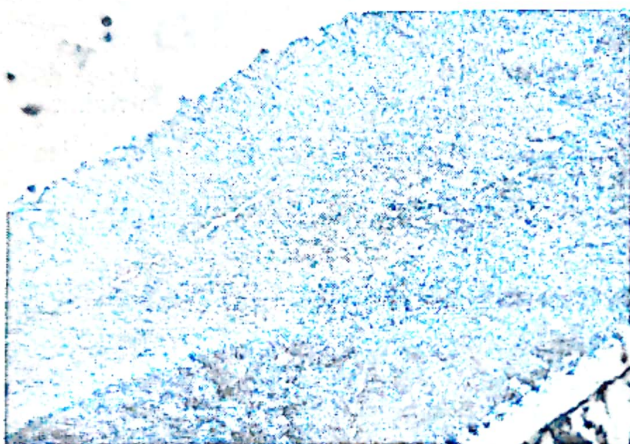


Fig. 5.10. Joncțiunea dintre ameloblaste și smalț, cu aspect de "gard în țărâși" (secțiune demineralizată, Szekely, x 1000).

Matricea organică se va mineraliza rapid, chiar dacă inițial (imediat deasupra joncțiunii amelodentinare) într-o manieră astructurată, aprismatică.

Depunerea de matrice are loc secvențial/succesiv, pe o arie de $4\ \mu\text{m}$, în jurul și la capătul prelungirilor Tomes, după care ameloblastele migrează, deplasându-și corpul celular spre exterior și implicit retrăgându-și prelungirea Tomes din zona în care matricea este deja depusă. Urmează, după același model, depunerea unui alt strat de $4\ \mu\text{m}$.

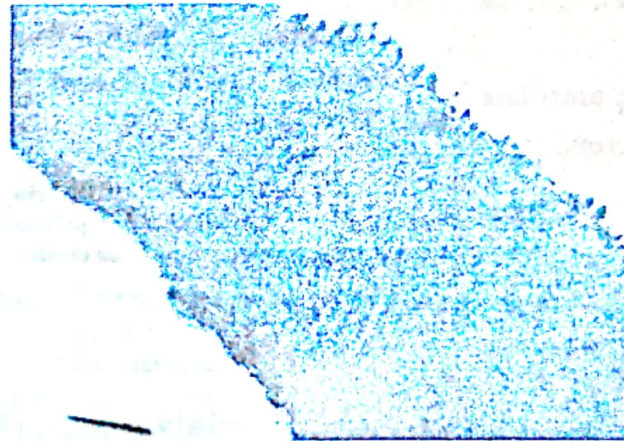
Depunerea și migrarea se repetă ritmic, până când întreaga grosime a smalțului este formată. Frontul de depunere prezintă astfel o alternanță/succesiune în depunere de aproximativ $4\ \mu\text{m}$ între zonele de matrice (în acest mod apar striile de creștere transversale, descrise ulterior).

Existența prelungirii Tomes, prin capătul ei distal, conduce astfel la formarea unui front de depunere a smalțului "în vârtej", de-a lungul căruia smalțul este depus sub formă de **prisme** sau **bastonașe** (fig. 5.11.).

În etapele inițiale și finale ale amelogenezei însă, când prelungirea Tomes nu este încă formată complet sau respectiv regresează, smalțul este depus fără structură prismatică. Explicația acestui fenomen este oferită de prezența celor două porțiuni diferite ale prelungirii Tomes, proximală și distală (fig. 5.3.).

Sunt descrise astfel două situsuri de secreție pentru proteinele smalțului, un situs proximal și un situs distal. În etapele inițiale și finale ale amelogenezei, prelungirea Tomes prezintă numai zona proximală, responsabilă de depunerea smalțului interprismatic (nu și a prismelor) și implicit de formarea unei zone comparate cu o “groapă” sau o “criptă”, în care se instalează, pentru un interval de timp, prelungirea Tomes.

Fig. 5.11. Smalț imatur – capetele prismelor în procesul de depunere a smalțului (secțiune demineralizată, HE, x 1000).



Trebuie luat în considerare faptul că zona proximală a unui ameloblast acționează împreună cu zonele corespondente de la trei ameloblaste vecine.

Zona distală, care apare imediat după etapa inițială, dar dispare în cea finală, este cea pe seama căreia se formează prismele smalțului. Această zonă distală sau porțiune interdigitantă a prelungirii Tomes, cu o orientare oblic înclinată, prezintă la rândul ei două fețe: una dintre ele este orientată către prisma nou formată și este numită față formativă; cealaltă este orientată opus, fiind adiacentă smalțului interprismatic și este numită față nonformativă (fig. 5.12).

Unii specialiști descriu o zonă de “jgheab” ca fiind corespondentă zonei proximale a prelungirii Tomes, unde se pare că există numai o față formativă.

Imediat după sinteza matricei organice începe mineralizarea.

2.2. MINERALIZAREA SMALȚULUI

Etapa de mineralizare se desfășoară în două stadii: mineralizarea parțială imediată și maturarea.

Mineralizarea parțială imediată constă în mineralizarea matricei organice într-un procent de 25-30%.

Maturarea constă în mineralizarea completă a matricei organice, până la 95%.

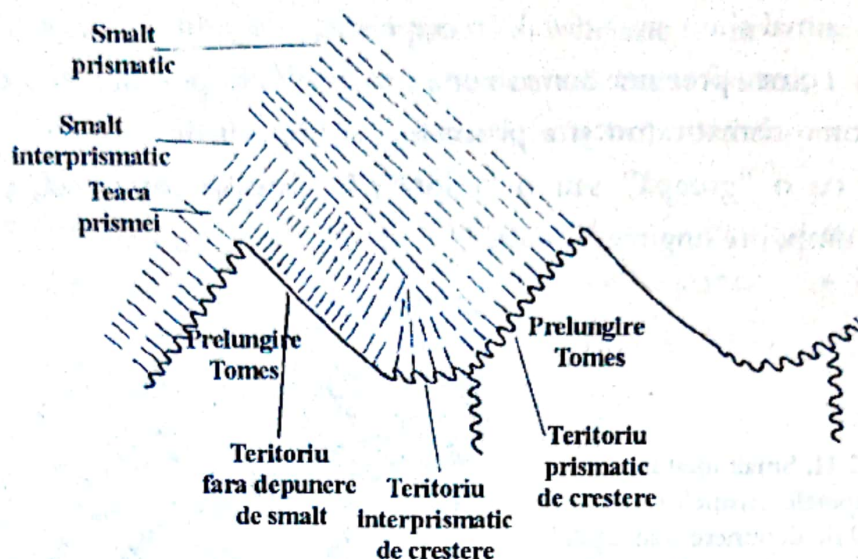


Fig. 5.12. Modalitatea de depunere a smalțului prismatic și interprismatic în funcție de diferitele zone și fețe ale prelungirii Tomes
– adaptare după (Avery, 1994).

2.2.1. Mineralizarea parțială imediată

O trăsătură caracteristică pentru mineralizarea smalțului este lipsa veziculelor de matrice, responsabile de inițierea cristalelor minerale în alte țesuturi dure. *Pentru smalț definitorie este formarea cristalelor minerale în interiorul proteinelor smalțului, imediat după secreția lor, ca matrice organică.*

De aceea, unii specialiști consideră că nu există presmalț, echivalent al predentinei sau osteoidului (care preced formarea dentinei și osului matur, mineralizat). Este posibil ca înseși cristalele de HA din dentină să aibe rolul de punct de nucleație pentru cristalele de HA ale smalțului; modalitatea de depozitare a matricei organice, orientată spre dentină, sprijină această ipoteză. Altă ipoteză implică chiar o proteină a smalțului, tuftelina care ar putea servi drept punct de nucleație.

Primele cristale de HA formate sunt împachetate la întâmplare și se interdigitează cu cristalele de HA ale dentinei. Cristalele de HA cresc în lungime în matricea organică concomitent cu formarea ei, rezultând mineralizarea parțială, de până la 30%. La momentul respectiv, smalțul este considerat un țesut "moale".

2.2.2. Maturarea

Luând în discuție întreaga suprafață a smalțului, procesul de maturare (care debutează în teritoriile interne) are loc concomitent cu procesul de depunere a matricei organice și cu procesul de mineralizare parțială inițială (în teritoriile externe).

Astfel zonele interne ale smalțului ajung primele la maturare, moment care corespunde, ca interval de timp, cu mineralizarea parțială inițială a matricei mai recent formată din zonele situate mai extern.

Procesul de maturare implică fiecare prismă în parte, dar și smalțul în întregime. Pentru prisme, maturarea are loc de la capătul dinspre dentină înspre suprafața smalțului. În ansamblul smalțului, datorită modului în care se formează coroana, maturarea are loc în primul rând în regiunile cuspidiene/incizale, și apoi spre zona cervicală.

Date mai recente, bazate pe microradiografii de secțiuni șlif analizate pe computer, au condus la detalierea a patru etape în procesul de mineralizare a smalțului. Aceste stadii descriu direcțiile în care se produce mineralizarea și oferă informații asupra gradului de mineralizare în întreaga arie de smalț.

Stadiul întâi sau mineralizarea primară se suprapune complet peste etapa de mineralizare parțială imediată, prin care se realizează o mineralizare de 30% pe întreaga matrice organică a smalțului. În plus, însă, se descrie un strat foarte subțire de 8 μm , poziționat cel mai intern, deasupra joncțiunii amelodentinare. Acest strat prezintă imediat după depunere o mineralizare foarte înaltă.

Stadiul doi semnifică creșterea secundară a mineralizării peste 30%. Direcția în care mineralizarea secundară are loc este de la suprafața smalțului spre profunzime, spre joncțiunea amelodentinară, dar până la stratul de 8 μm citat anterior, deja complet mineralizat.

Stadiul trei reprezintă mineralizarea terțiară, cu direcție de desfășurare în sens invers, de la stratul de 8 μm , intern, spre suprafața smalțului. Se notează acum apariția unui strat de suprafață de 15 μm , unde procesul de mineralizare este mai lent.

Stadiul patru, sau mineralizarea cuaternară, implică mineralizarea înaltă și rapidă a stratului de suprafață de 15 μm , care devine astfel zona cea mai mineralizată a smalțului.

Sintetizând aceste 4 stadii, gradul cel mai înalt de mineralizare este la suprafața smalțului și în stratul cel mai intern; cu excepția acestor două zone, pentru restul smalțului gradul de mineralizare scade de la exterior spre interior.

Etapă de maturare a smalțului implică, morfologic, creșterea și fuziunea cristalelor de HA, formate deja. Acest fapt este posibil datorită ameloblastelor transformate postsecretor.

Ameloblastele, care prezintă în acest stadiu două aspecte alternative, cu "terminație încrețită" și respectiv cu "terminație netedă" și concomitent își

modifică și joncțiunile, realizează o succesiune ciclică de acțiuni. Ele preiau apa și materiale organice din smalț și introduc, adițional, material anorganic. Astfel, are loc o creștere a cristalelor de HA, inițial lungi, în grosime și în lățime. Introducerea ionilor anorganici are la bază capacitatea ameloblastelor de a dirija înspre smalț transportul de ioni, preluați din capilarele foliculului dentar.

Modul exact prin care se realizează "extragerea" materialului organic este încă controversat. Pentru îndepărtarea amelogeninelor sunt luate în discuție următoarele posibilități: fie în mod direct, prin presiune exercitată prin înseși cristalele în creștere (printr-o mișcare de "curgere" și "stoarcere" a lor), fie indirect, în urma degradării lor de către proteazele secrete de ameloblaste și transformarea în proteine cu greutate moleculară mai mică, mai ușor de transportat. Din matricea organică rămâne astfel, în smalțul matur, numai resturi TRAP și LRAP, care realizează o rețea fină în jurul cristalelor de HA.

Capitolul 6

DENTINOGENEZA

1. ODONTOBLASTUL	139
2. MODELUL TOPOGRAFIC AL DENTINOGENEZEI	142
3. ETAPELE DENTINOGENEZEI	143
3.1. Dentina coronară	144
3.1.1. Dentina manta	144
3.1.1.1. Matricea organică a dentinei manta	144
3.1.1.2. Mineralizarea dentinei manta	146
3.1.2. Dentina circumpulpară	148
3.1.2.1. Matricea organică a dentinei circumpulare	148
3.1.2.2. Mineralizarea dentinei circumpulare	148
3.2. Dentina radiculară	149
4. TUBULII DENTINARI	150
5. DENTINOGENEZA SECUNDARĂ ȘI TERȚIARĂ	151
6. REMANIEREA DENTINEI	151

Procesul de formare a dentinei poartă denumirea de **dentinogeneză**. Celulele responsabile sunt **odontoblastele**, diferențiate din celulele ectomezenchimale ale papilei dentare și localizate la periferia acesteia. Diferențierea odontoblastelor este indusă și direct influențată de celulele epiteliului intern al organului smalțului (etapele au fost descrise anterior, în capitolul **Dezvoltarea dintelui**). Exceptând rolul inductiv al epiteliului intern al organului smalțului, dentinogeneza este în exclusivitate un eveniment al țesutului conjunctiv.

Dentinogeneza presupune două evenimente: formarea și depunerea matricei organice și mineralizarea acesteia.

1. ODONTOBLASTUL

La periferia papilei dentare celulele ectomezenchimale devin mai mari, mai înalte și se divid, rezultând preodontoblastele (fig. 6.1.).

Preodontoblastele sunt celule ovale/poligonale care pierd capacitatea de diviziune. Ele suferă un proces de transformare morfologică, cu elongare urmată de apariția unei prelungiri citoplasmice apicale (prelungire odontoblastică sau fibră Tomes), devenind astfel odontoblaste.

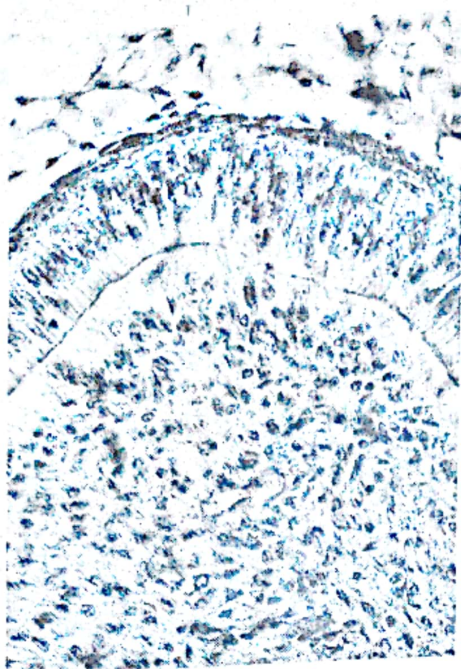


Fig. 6.1. Papilă dentară în stadiu de capișon avansat – condensare de celule mezenchimale/ectomezenchimale în periferie; membrană bazală integră între viitoarele odontoblaste și epiteliul intern al organului smalțului (secțiune demineralizată, HE, x 400).

Odontoblastele prezintă două stadii funcționale identificabile în MO: stadiul secretor și stadiul de repaus; între acestea există un stadiu tranzițional, observabil numai în ME (fig. 4.2). Prezentăm succint câteva elemente morfologice caracteristice odontoblastului secretor, elemente care constituie punctul de plecare în derularea dentinogenezei.

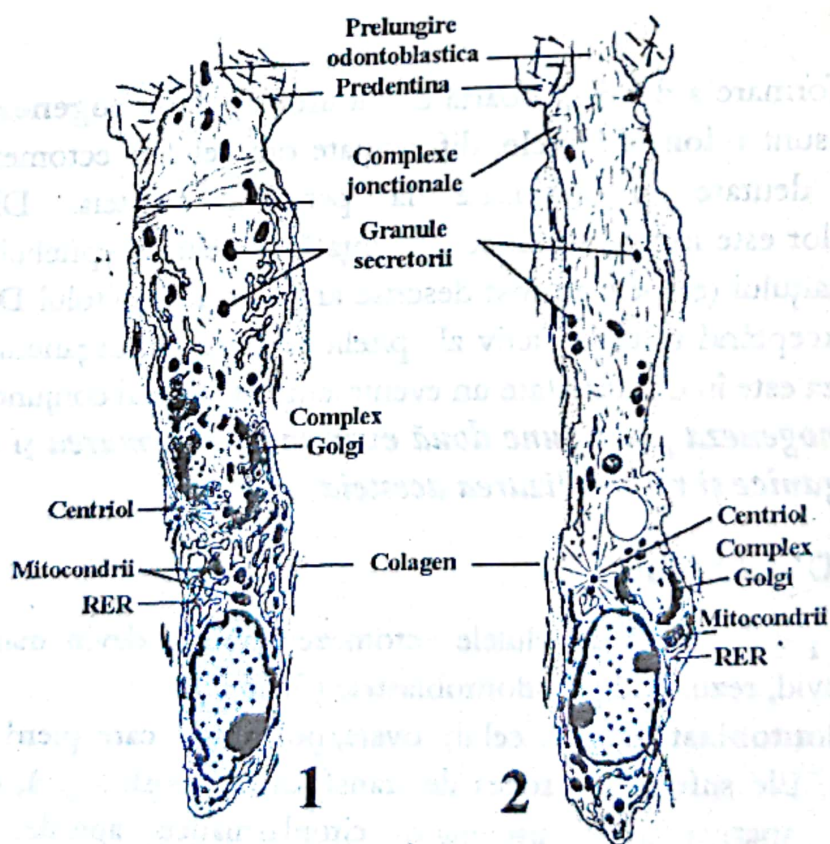


Fig. 6.2. Diferențe morfologice între odontoblastul în stadiu secretor (1) și odontoblastul în stadiu tranzițional (2)
– adaptare după (Ten Cate, 1998).

• Odontoblastul secretor

Odontoblastul secretor este o celulă prismatică înaltă, cu citoplasmă bazofilă și nucleu oval, situat bazal. Este o celulă înalt polarizată, cu un pol bazal nonsecretor și un pol apical secretor. În citoplasma apicală sunt cantonate organite celulare implicate în elaborarea matricei dentinare: RER, complex Golgi, mitocondrii, granule secretorii; RER apare sub formă de cisterne largi, dispuse în axul longitudinal celular; complexul Golgi este foarte bine dezvoltat. La polul apical celula se îngustează gradat, continuând elongarea; se formează astfel **prelungirea odontoblastică** (fig. 6.3., fig. 6.4.). Prelungirea odontoblastică nu conține organite celulare majore în citoplasmă, ci doar o rețea extensivă de citoschelet cu microtubuli și filamente cu dispoziție liniară, vezicule "cu manta" (ce pot fuziona cu membrana celulară), uneori câteva mitocondrii.

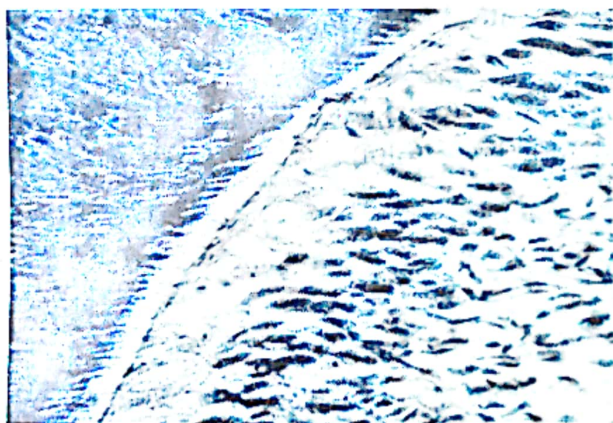
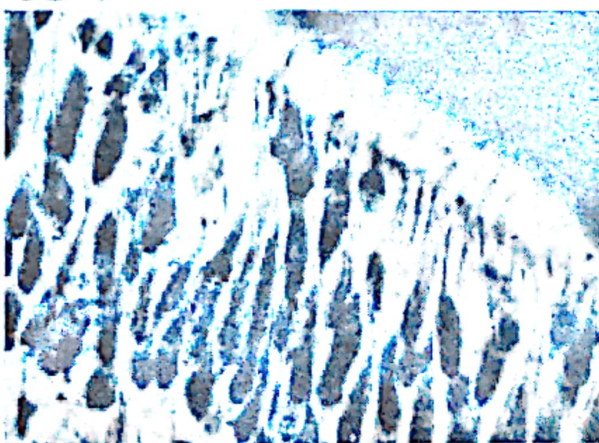


Fig. 6.3. Odontoblaste cu prelungiri odontoblastice evidente; prezența capilarelor interodontoblastice (secțiune demineralizată, HE, x 400).

Fig. 6.4. Imagine de detaliu pentru odontoblaste (secțiune demineralizată, HE, x 1000).



Odontoblastele sunt solidarizate prin joncțiuni strânse, extinse – tip occludens, joncțiuni tip adherens, desmozom-like și joncțiuni gap. Toate aceste joncțiuni fac posibilă organizarea unui șir compact de celule, pe o distanță de 50 μm . La limita dintre corpul celular și prelungirea odontoblastică apare un cadru terminal. Cadrul terminal, format din elemente de citoschelet, este asociat cu zonula adherens. Acest cadru are o dispoziție radiară spre periferia

celulei, constituind astfel o structură tip diafragm, cu deschidere centrală.

Prelungirea odontoblastică, responsabilă de sinteza și depunerea dentinei, edifică în jurul ei o structură tubulară – **tubulul dentinar**.

2. MODELUL TOPOGRAFIC AL DENTINOGENEZEI

Dentinogeneza implică formarea de matrice organică, calcificată cu cristale de HA.

Procesul este posibil prin mișcarea centripetă a odontoblastelor, care lasă în urmă prelungirea odontoblastică Tomes, ocupând tubulul dentinar – unitatea morfofuncțională a dentinei.

Depunerea de dentină începe în stadiul de clopot incipient și are ca punct inițial zona din vârful papilei dentare (care va deveni curând pulpă dentară) adiacentă epiteliului intern al organului smalțului, care, concomitent, se pliază în lateral (fig. 6.5.). Acest punct reprezintă locul de debut al dezvoltării cuspizilor. De la acest punct, matricea organică a dentinei se depune în jos și lateral pe panta cuspizilor, în straturi conice, până la nivelul tecii epiteliale radiculare Hertwig (ansa cervicală a organului smalțului).

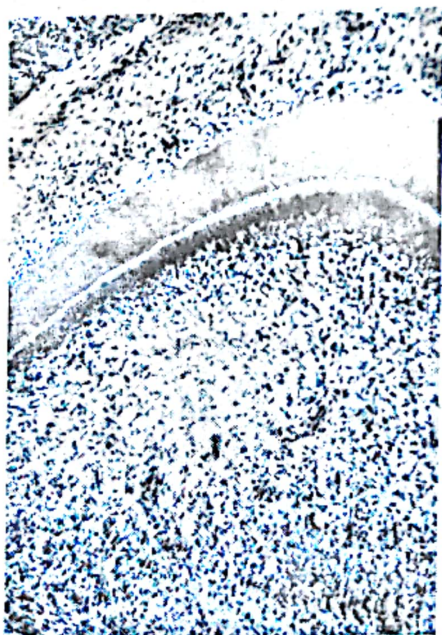


Fig. 6.5. Papilă dentară în stadiu de clopot incipient – odontoblaste diferențiate, dispuse periferic, responsabile de elaborarea primului strat de dentină
(secțiune demineralizată, HE, x 200).

Depunerea dentinei, dependentă de migrarea centripetă a odontoblastelor spre interiorul pulpei dentare, are natură incrementală (creștere succesivă și ritmică).

Rata zilnică de depunere este de 4 μm , fără o modificare semnificativă în direcția fibrelor de collagen din matricea organică. În schimb, la un interval de 5 zile căruia îi corespunde o depunere de 20 μm , se pot observa modificări mai accentuate în orientarea fibrelor de collagen din matricea organică, modificări

traduse prin apariția liniilor de creștere von Ebner (tratate ulterior). În ceea ce privește mineralizarea, aceasta are un ritm de 2 μm la 12 ore, ceea ce înseamnă două cicluri de 12 ore pentru un strat de dentină depus într-o zi.

Procesul de depunere a dentinei continuă în acest ritm, până când se formează în întregime **dentina coronară**. Direcția tubulilor dentinari în dentina coronară este ondulată, reflectând traiectoria urmată de odontoblaste, în mișcarea lor centripetă spre interiorul pulpei dentare. Ca urmare a acestei mișcări, odontoblastele vor ocupa o arie de suprafață din ce în ce mai mică și, implicit, vor avea o dispoziție extrem de aglomerată (înghesuită), determinând oscilații ale prelungirilor. Date recente indică faptul că, pentru a putea să încapă în aria de suprafață redusă, unele odontoblaste de la acest nivel dispar prin apoptoză.

Formarea **dentinei radiculare** începe după edificarea dentinei coronare. Pentru diferențierea odontoblastelor radiculare este necesară transformarea tecii epiteliale Hertwig în diafragm epitelial și orientarea acestuia în jurul papilei dentare în curs de dezvoltare. Spre deosebire de zona coronară, în zona radiculară migrarea internă a odontoblastelor se face pe aceeași arie de suprafață, motiv pentru care traiectoria lor este liniară, și deci și tubulii dentinari corespunzători au o orientare rectilinie. Când dintele erupe, dentina radiculară este edificată în procent de aproximativ 66%; restul de 33% se completează într-un interval de 18 luni posterupție pentru dinții deciduali și de 2-3 ani pentru dinții permanenți.

Dentina elaborată până la momentul în care este definitivată forma finală a dintelui reprezintă **dentina primară fiziologică**. Dentina depusă ulterior se numește **dentină secundară fiziologică**; prin depunerea ei nu apar modificări în morfologia externă, normală, a dintelui, dar se reduc treptat dimensiunile camerei pulpare.

3. ETAPELE DENTINOGENEZEI

Dentinogeneza se desfășoară în două etape:

- formarea și depunerea matricei organice;
- mineralizarea.

Formarea și depunerea matricei organice și mineralizarea acesteia implică inițial structurarea **dentinei manta** (prima dentină formată precoce la nivelul coroanei), apoi a **dentinei circumpulare** (aria cea mai importantă de dentină, reprezentând în fapt miezul dintelui). De asemenea, trebuie avut în vedere că, în conformitate cu modelul topografic al dentinogenezei, **dentina coronară** este depusă prima; după completa constituire a dentinei coronare, se depune **dentina radiculară**.

3.1. DENTINA CORONARĂ

3.1.1. Dentina manta

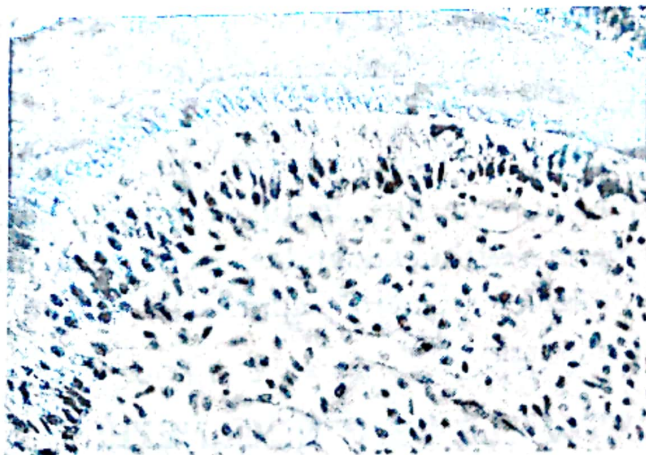
Dentina manta este elaborată în etapa precoce a dentinogenezei. Ea este depusă într-un strat de 150 μm grosime, într-o zonă aparținând papilei dentare, subjacentă membranei bazale care susține epiteliul intern al organului smalțului; această zonă este extrem de bogată în substanță fundamentală.

3.1.1.1. Matricea organică a dentinei manta

Matricea organică a dentinei manta include substanța fundamentală proprie papilei dentare, în care se adaugă collagenul elaborat de odontoblaste. Apare astfel un strat de predentină (fig. 6.6.).

Odontoblastele sintetizează prin polul apical (prelungirea odontoblastică nefiind încă edificată) collagen tip I cu fibrile mari, distincte (diametru 0,1-0,2 μm). Fibrilele de collagen dentinar sunt mult mai rezistente comparativ cu fibrilele de collagen din țesutul conjunctiv propriu-zis, caracteristică datorată numărului ridicat de legături încrucișate din și dintre moleculele de collagen.

Fig. 6.6. Limita dintre dentină și predentină (secțiune demineralizată, HE, x 400).



Fibrilele de collagen formează mănunchiuri care se dispun între odontoblastele aflate încă în curs de diferențiere. Aceste fibrile sunt orientate perpendicular pe membrana bazală și se interpătrund cu fibrilele de collagen tip VII, aperiodic, care pleacă din membrana bazală. Însă, în apropierea membranei bazale, unele fibrile de collagen capătă o dispunere "în evantai"; aceste fibrile se numesc von Korff, iar existența lor reală este o problemă intens disputată.

Este acceptat unanim faptul că fibrele de collagen responsabile de formarea matricei dentinare sunt sintetizate exclusiv de către odontoblaste. În trecut însă, aspectul diferit pe care îl prezentau fasciculele de fibre de collagen în

colorații diferite a constituit punctul de plecare în identificarea și individualizarea unui tip aparte de fibre, respectiv **fibrele von Korff**.

Actualmente, fibrele von Korff sunt un element morfologic controversat, unii cercetători acceptându-le existența, alții nu. Oricum, datele care există în momentul de față depășesc cu mult definiția fibrelor von Korff ca și collagen tip III, imatur, implicat direct în edificarea dentinei manta. Deși denumirea de fibre von Korff face încă parte din terminologia specifică histologiei dentare, conceptul conform căruia ele reprezintă sursa de collagen a dentinei manta este depășit și incorect. În acest context, specialiștii recomandă evitarea asocierii dintre fibrele von Korff și procesul de dentinogeneză.

Fibrele von Korff au fost considerate collagen tip III, imatur, datorită apariției lor în secțiuni colorate prin impregnare argentică (despre care se credea că marchează numai collagenul imatur).

MO evidențiază, în astfel de secțiuni, fascicule mari de fibre de collagen care porneau din stratul subodontoblastic, se insinuau printre odontoblaste și se ancorau pe membrana bazală a epitelului intern al organului smalțului, formând componenta fibrilară a matricei organice a dentinei manta. Astfel, celulele responsabile de formarea lor erau considerate a fi celulele din stratul subodontoblastic, sau chiar fibroblastele pulpare.

Acest fapt pleda pentru o origine dublă a collagenului matricei dentinare: în dentina manta, acesta era format de stratul subodontoblastic, iar în dentina circumpulpară, de odontoblaste.

ME nu a confirmat însă aspectul din MO: collagenul prezent a demonstrat caracteristici structurale de maturitate, iar între odontoblastele nou diferențiate nu au fost identificate mănunchiuri de fibre de collagen; în schimb, în compartimentul extracelular, a fost sesizată prezența unor mici particule argentice. Analiza atentă și comparată a secțiunilor în ME a indicat faptul că în compartimentul extracelular bine reprezentat între odontoblaste sunt capturați preferențial coloranții argentici ceea ce conferă în MO un aspect fibrilar artefactual, simulat de limita externă, ca un negativ al conturului odontoblastelor.

În procesul de dentinogeneză, după formarea dentinei manta, pentru edificarea dentinei circumpulpare, odontoblastele se hipertrofiază, se apropie unele de altele stabilind joncțiuni, astfel încât compartimentul extracelular dispare. Acest fapt explică scăderea numerică și dispariția fibrelor von Korff: nu mai există spațiu în care ar putea fi acumulat colorantul argentic, limita externă negativă a odontoblastelor nu mai este evidențiată și, ca atare, nu mai apare imaginea (artefactuală) interpretată drept fibre von Korff.

Deși cei mai mulți specialiști consideră fibrele von Korff un artefact, studii experimentale atestă prezența și contribuția în/la matricea dentinară

a unor fascicule de fibre de colagen cu localizare interodontoblastică, în două situații: la șobolan, în dentinogeneza radiculară la nivel de molar; la pisică, în dentinogeneza radiculară secundară fiziologică. Autorii acestor studii nu au certitudinea că odontoblastele elaborează acest colagen, fiind discutată și posibilitatea sintezei de către fibroblastele pulpare.

Aceste date recente pun din nou sub un semn de întrebare originea în exclusivitate odontoblastică a colagenului dentinar, în special pentru dentina radiculară.

La nivelul odontoblastelor în această perioadă au loc patru evenimente:

- creșterea în dimensiuni, până ce ajung unele lângă altele și compartimentul extracelular dispare;
- la nivelul polului apical membrana celulară dezvoltă câteva prelungiri scurte, ca niște cioturi;
- în citoplasma apicală apar vezicule mici delimitate de membrane – vezicule de matrice;
- migrarea internă spre centrul pulpei, una dintre prelungirile scurte (viitoarea prelungire odontoblastică Tomes) fiind lăsată în urmă; în procesul de migrare, terminația prelungirii își menține o poziție fixă iar ca rezultat prelungirea se alungește.

3.1.1.2. Mineralizarea dentinei manta

Procesul de formare și depunere a matricei organice se finalizează când prelungirile odontoblastice sunt deja formate și înglobate în predentină. Prin intermediul lor se eliberează veziculele de matrice și începe mineralizarea.

Mineralizarea are loc mai lent comparativ cu formarea matricei organice, ceea ce face ca întotdeauna să existe un strat de predentină relativ constant, între polul apical al odontoblastelor și frontul de mineralizare.

Veziculele de matrice conținând HA sunt eliberate prin prelungirile odontoblastice. Ele sunt dispuse pe, între și în interiorul fibrilelor de colagen (fig. 6.7.). HA există în vezicule sub formă de cristale unice care cresc rapid, rup membrana veziculară și diseminează. Rezultă astfel aglomerări de cristale care vor fuziona cu aglomerările de cristale adiacente.

Detaliind mecanismul de depunere:

- inițial cristalele plate de HA se așează pe suprafața fibrilelor de colagen și în substanța fundamentală interfibrilară;
- apoi cristalele pătrund chiar în interiorul fibrilelor;
- nucleerea are loc în spații care există în fibrile, ca urmare a aranjamentului “în vârtejuri” a moleculelor de tropocolagen (fig. 6.8.).

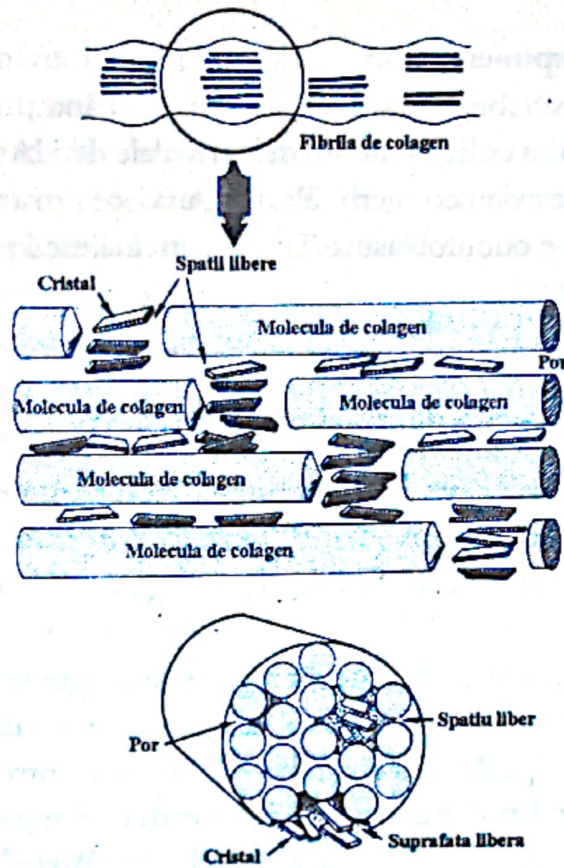


Fig. 6.7. Modalitatea de dispunere a cristalelor de HA la nivelul fibrilelor de collagen – adaptare după (Ten Cate, 1998).

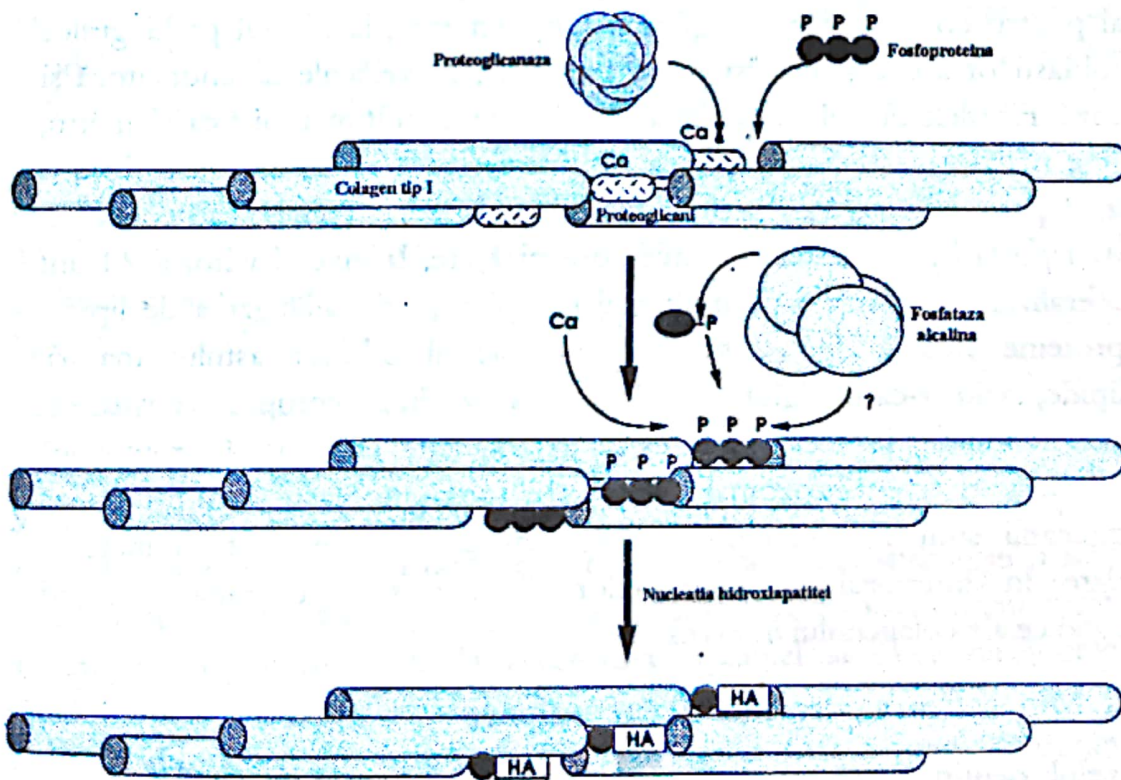


Fig. 6.8. Mineralizarea colagenului – procesul de nucleere a cristalelor de HA – adaptare după (Ten Cate, 1998).

Maniera de dispunere a cristalelor de HA este ordonată, cu axul longitudinal paralel cu axul longitudinal al fibrilelor, formând șiruri care corespund striății periodice (670 Å) a colagenului. Astfel, cristalele de HA “maschează”, prin depunerea lor, fibrilele de colagen. Pe măsură ce matricea organică se mineralizează, prelungirile odontoblastice Tomes sunt incluse în tubulii dentinari.

3.1.2. Dentina circumpulpară

3.1.2.1. Matricea organică a dentinei circumpulpare

Prin creșterea odontoblastelor în dimensiuni, compartimentul extracelular aparținând pulpei dentare dispare. *Astfel, matricea organică va fi formată din substanță fundamentală și fibrile de colagen elaborate exclusiv de odontoblaste.*

În perioada formării dentinei manta capilarele sanguine sunt localizate în stratul subodontoblastic, lângă odontoblastele diferențiate. Când începe dentinogeneza circumpulpară, aceste capilare migrează printre odontoblaste iar endoteliul lor devine fenestrat, pentru a permite o trecere rapidă a substanțelor. În finalul procesului de dentinogenază însă, capilarele părăsesc stratul odontoblastelor și endoteliul redevine continuu.

Odontoblastele sunt caracterizate printr-un proces de sinteză exagerat, în special pentru colagen și proteoglicani. De asemenea, la nivelul prelungirilor odontoblastelor apare și un sistem de transport, cu vezicule de endocitoză și exocitoză. Fibrilele de colagen de la acest nivel sunt mult mai mici ca diametru, mai fine, mai strâns împachetate; ele se intersectează unele cu altele și au o dispoziție perpendiculară pe prelungirile odontoblastice Tomes. Proteoglicanii sunt transportați preferențial. Matricea organică are, la nivelul viitorului front de mineralizare, o compoziție mult mai complexă, prin adăugarea de lipide, fosfoproteine (fosforina – marker fenotipic al odontoblastului matur), fosfolipide, acid γ -carboxiglutamat. Pentru a echilibra compoziția matricei organice dentinare, la acest nivel există o activitate enzimatică proteolitică importantă și un sistem lizozomal funcțional în odontoblaste. Prin proteoliză proteoglicanii sunt fragmentați, iar fragmentele rezultate sunt preluate și degradate în interiorul odontoblastelor. Similar sunt degradate lanțuri polipeptidice ale colagenului în exces.

3.1.2.2. Mineralizarea dentinei circumpulpare

La nivelul dentinei circumpulpare mineralizarea matricei organice depuse implică o **nucleație heterogenă**, deoarece odontoblastele nu mai produc și nu mai eliberează vezicule de matrice.

În această situație, depunerea continuă de ioni anorganici se realizează în **frontul de mineralizare**.

Procesul este controlat de odontoblaste. Ele realizează o transformare a matricei organice la nivelul frontului de mineralizare astfel încât aceasta devine accesibilă depunerii de material anorganic.

O serie întreagă de experimente demonstrează că mineralele ajung în matrice pe o cale predominant intracelulară. Polul bazal al odontoblastelor prezintă în membrana plasmatică canale de calciu tip L, iar polul apical prezintă activitate pentru fosfataza alcalină și ATP-aza calciu-dependentă. Cu toate că joncțiunile intercelulare sunt strânse, se pare că între odontoblaste se realizează o barieră cu permeabilitate selectivă, filtrând din fluidul tisular ioni de calciu și fosfat.

Mineralizarea are un **model globular sau calcosferic**. Astfel, ioni anorganici organizați în cristale de HA se depun în matricea organică (pe și în fibrilele de collagen) în zone limitate și la distanță unele de altele. În fiecare astfel de zonă, cristalul de HA crește continuu în manieră concentrică, formând o globulă sau un calcosferit. Fiecare globulă, la rândul ei, crește în dimensiuni, astfel încât diferite globule, inițial distanțate, fuzionează, determinând o mineralizare completă.

Această modalitate globulară de mineralizare este caracteristică dentinei circumpulare situate imediat subiacent dentinei manta. Deficiențe apărute în modelul de mineralizare determină incapacitatea de fuzionare completă a calcosferiților, fapt tradus prin apariția **dentinei interglobulare**.

În consecință, dentina interglobulară este definită drept arii de matrice organică hipomineralizată sau nemineralizată, restante între calcosferiți care nu au fuzionat. Pe măsură ce dentina circumpulpară se depune, dimensiunile globulelor scad progresiv (aceasta depinde și de rata de depunere relativ încetă), astfel încât frontul de mineralizare apare aproape liniar.

3.2. DENTINA RADICULARĂ

Procesul de dentinogeneză la nivel radicular urmează în principiu aceleași etape ca și la nivel radicular. Există totuși și unele deosebiri.

Existența dentinei manta este controversată; unii specialiști o acceptă, alții o infirmă, aceștia din urmă justificându-și opinia datorită orientării diferite a fibrilelor de collagen de la acest nivel (paralel și oblic cu joncțiunea amelodentinară, și nu perpendicular pe aceasta).

În **dentina circumpulpară** concentrația de fosfoforină este diminuată iar gradul total de mineralizare este mai scăzut. În general, rata de depunere este mai mică.

4. TUBULII DENTINARI

Reamintim că celulele responsabile de procesul de dentinogeneză sunt odontoblastele, prin specializările lor apicale, numite prelungiri odontoblastice Tomes, în jurul cărora se formează **tubulii dentinari** (fig. 6.9.). *Astfel, edificarea dentinei are loc pe seama tubulilor dentinari* (fig. 6.10.).

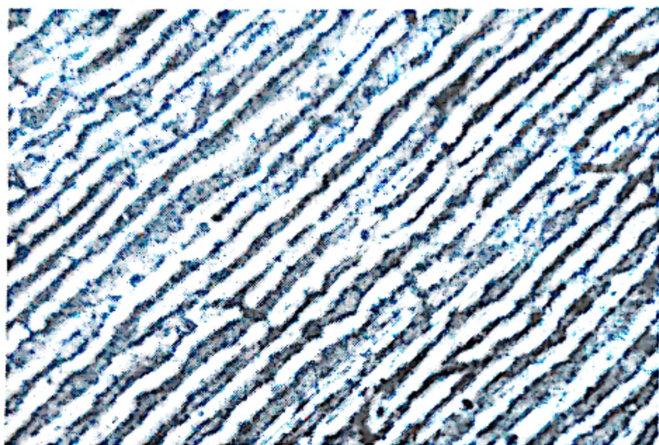


Fig. 6.9. Detaliu pentru prelungirea odontoblastică; dentină peritubulară și intertubulară (secțiune demineralizată, HE, x 400).

Odată dentina mineralizată, în interiorul tubulilor dentinari au loc unele modificări. Pe zone de aproximativ o treime din dentina deja formată, prelungirile odontoblastice își micșorează diametrul și în spațiul rămas liber se depozitează un strat circular de dentină înalt mineralizată (mai mult de 40%), numită **dentină intratubulară/peritubulară**.

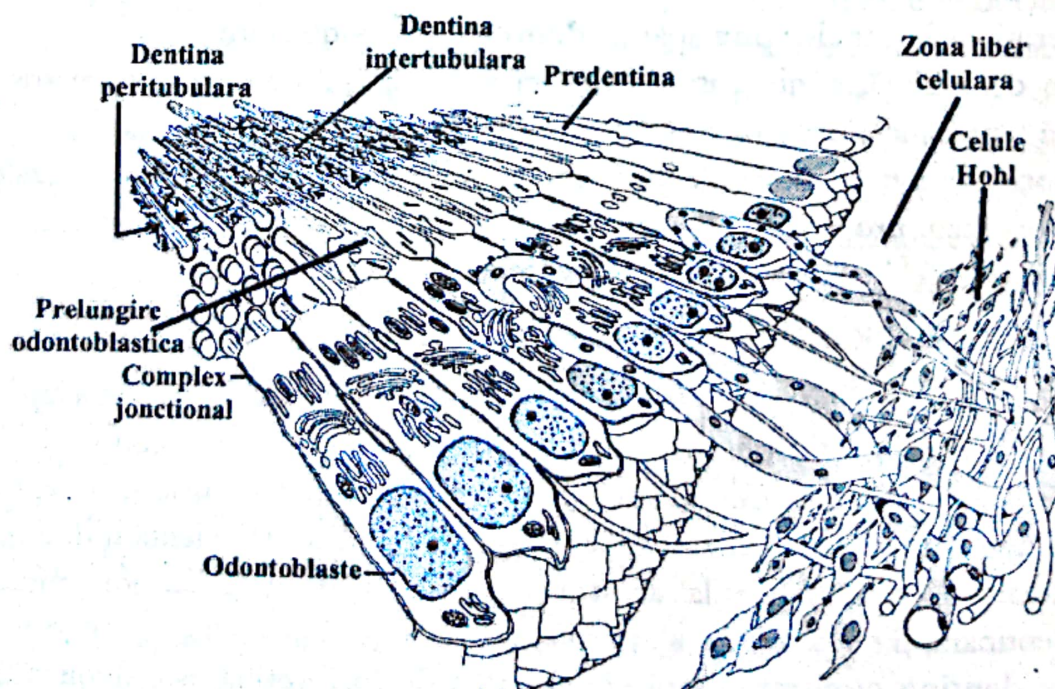


Fig. 6.10. Edificarea predentinei și dentinei în jurul prelungirilor odontoblastice –adaptare după (Ten Cate, 1998).

Acest proces se realizează succesiv, zonă după zonă, până ce dentina intratubulară/peritubulară apare de-a lungul întregului tubul dentinar, pe întreaga suprafață dentinară.

Deși prelungirile odontoblastice Tomes conțin elemente structurale și posedă proprietăți funcționale care susțin implicarea directă în formarea dentinei intratubulare/peritubulare, mecanismul exact de depunere a acesteia nu este elucidat.

5. DENTINOGENEZA SECUNDARĂ ȘI TERȚIARĂ

Dentina secundară (dentină fiziologică, care apare după ce dezvoltarea rădăcinii este completă, în timpul și după venirea dinților în ocluzie) se formează prin procesul de dentinogeneneză secundară. Acesta se desfășoară cu o mare similitudine cu dentinogeneneză primară. Totuși există câteva diferențe minore în compoziția matricei organice (mai puțini glicozaminoglicani) și a componentei anorganice (grad de mineralizare mai scăzut).

În teritorii lezate, se formează **dentină terțiară**, printr-un proces de dentinogeneneză terțiară. Rata de depunere este direct proporțională cu gradul lezării, și poate ajunge până la 3,5 μm pe zi. Matricea organică care se formează prezintă collagen tip I și III; fosforina este prezentă în cantitate foarte mică, sau este absentă.

6. REMANIEREA DENTINEI

Deși dentina este un țesut dur care prezintă multe similitudini cu țesutul osos, ea nu se remodelează după modelul acestuia, deoarece condițiile histoarhitectonice sunt diferite.

Pentru a permite posibilitatea acțiunii unor celule *tip odontoclaste, similare osteoclastelor, stratul continuu de dentină ar trebui să fie întrerupt. Odontoblastele au însă prelungiri ramificate și sunt strâns legate între ele prin diferite tipuri de joncțiuni, ceea ce face dificilă separarea lor de suprafața predentinară sau dentinară, pentru a permite odontoclazia. Mai mult, pe suprafața odontoblastelor nu au fost identificați receptori hormonalți asemănători cu receptori osteoblastelor pentru hormonul paratiroidian și IL-1 β , sub acțiunea cărora are loc retragerea celulelor de pe suprafețele osoase.

Deși nu există linii de reversiune, studii ultrastructurale atestă existența unei remodelări la nivel minim a dentinei.

Celulele responsabile sunt tot odontoblastele, iar activitatea de remanieră se concentrează de-a lungul prelungirilor odontoblastelor, în tubulii dentinari,

cât și în frontul de mineralizare. Un argument suplimentar în favoarea participării odontoblastelor la turnover-ul dentinar este dat de posibilitatea de degradare intracelulară a colagenului.

Capitolul 7

DEZVOLTAREA PARODONȚIULUI

1. CONSIDERAȚII GENERALE	153
2. CEMENTOGENEZA	155
2.1. Rolul tecii epiteliale Hertwig	155
2.2. Cementoblastele și tipurile de cement	157
3. DEZVOLTAREA LIGAMENTULUI PARODONTAL	160
4. DEZVOLTAREA PROCESELOR ALVEOLARE	162
4.1. Elemente de embriologie	162
4.2. Osificarea de membrană (intramembranară)	163
4.3. Tipuri de os matur	165
5. FORMAREA JONCTIUNII DENTOGINGIVALE	167

1. CONSIDERAȚII GENERALE

Parodonțiul este constituit dintr-un ansamblu de structuri individualizate: cementul, ligamentul parodontal, osul de tapetare a alveolei (elemente care susțin și ancorează dintele) și porțiunea de gingie atașată dintelui (element care înconjoară dintele).

Mucoasa gingivală care înconjoară dintele este parte componentă a mucoasei orale, cu o structură adaptată și înalt specializată. Ea realizează atașamentul la dinte în cursul procesului de erupție dentară.

Cementul, ligamentul parodontal și osul care tapetează alveola se dezvoltă din sacul dentar, deși opinii recente susțin ideea că celulele progenitor au originea reală în papila dentară, de unde migrează în sacul dentar, în stadiul de clopot. Ele realizează o joncțiune fibroasă specializată, denumită "gomphosis" (dinte în alveolă), care caracterizează aproape exclusiv mamiferele.

Sacul dentar este reprezentat de o condensare de țesut mezenchimal/ectomezenchimal care înconjoară organul smalțului și papila dentară, pe întreaga perioadă de dezvoltare a dintelui (fig. 7.1., fig. 7.2.). Deși există o vascularizație și inervație intensă încă din stadiile precoc de dezvoltare, momentul în care elementele vasculare și nervoase se maturizează și capătă un caracter definitiv nu este cunoscut. Conform datelor clasice din

literatura de specialitate, *celulele sacului dentar apar în stadiile evolutive foarte timpurii și, încă de la începutul formării rădăcinii, au o activitate proliferativă crescută, controlând structurarea viitoarelor componente ale parodonțiului.*

Celulele localizate cel mai **intern**, lângă rădăcina în formare, se vor diferenția în **cementoblaste** și vor elabora **cement**; celulele amplasate cel mai **extern** se diferențiază în **osteoblaste** și vor tapeta alveola osoasă, contribuind la edificarea **osului**; celulele localizate **central** se vor diferenția în **fibroblaste** responsabile de producerea fibrelor de collagen ale **ligamentului parodontal**, fibre ale căror capete terminale se vor îngloba atât în cement, cât și în os, și vor fi mineralizate.

Fig.7.1. Sac dentar în jurul unui mugure dentar în stadiul de capișon incipient (secțiune demineralizată, HE, x 200).

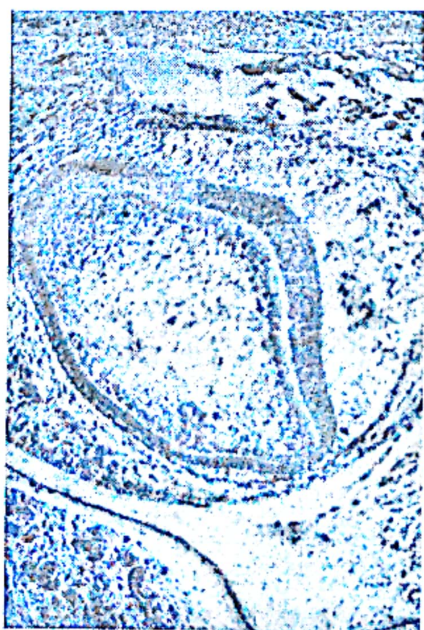
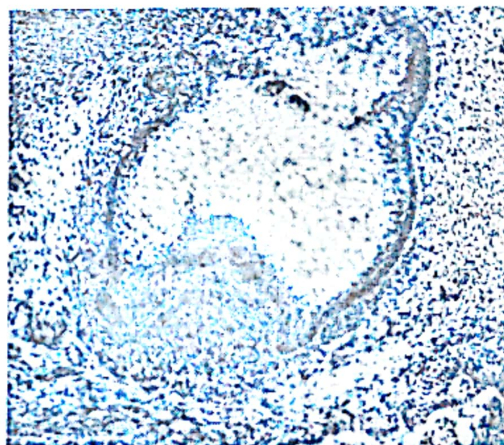


Fig.7.2. Sac dentar în jurul unui mugure dentar în stadiul de clopot incipient (secțiune demineralizată, HE, x 200).

Germenii dinților permanenți sunt situați inițial în același sac dentar cu corespondenții lor deciduali. Această localizare se menține până în momentul erupției dinților deciduali, după care germenii dinților permanenți sunt înconjurați de saci separați, în interiorul unor cripte separate.

Cavitatea osoasă care conține un **germene dentar în dezvoltare** se numește **criptă** și este construită tot prin participarea sacului dentar. Criptele prezintă un orificiu deschis la nivelul plafonului, prin care fibre provenite din sacul dentar (sub forma unei extensii fibroase care conține uneori celule epiteliale, posibil resturi ale laminei dentare) se insinuează și ies, stabilind astfel contact cu mucoasa orală. Extensia fibroasă a dinților permanenți se numește **coardă gubernaculară**; după erupția dinților deciduali ea rămâne localizată în interiorul unor canale osoase – **canale gubernaculare**, în fapt extensii ale criptelor dinților permanenți.

Sacul dentar îndeplinește astfel următoarele **funcții**: de **protecție** și **fixare** a dintelui – în procesul de dezvoltare și în timpul erupției, de **nutriție** și **inervație** – în procesul de dezvoltare, și de **formare** a **elementelor parodonțiului** – cement, ligament parodontal, os de tapetare alveolar.

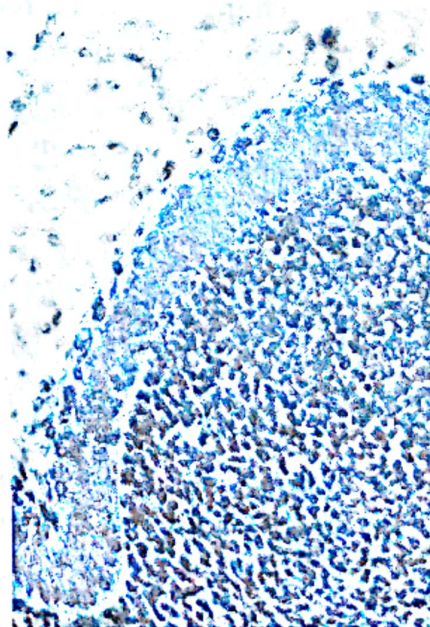
2. CEMENTOGENEZA

Procesul de formare a cementului se desfășoară în strictă corelație cu formarea rădăcinii.

2.1. ROLUL TECII EPITELIALE HERTWIG

Reamintim că **teaca epitelială radiculară Hertwig** este **arhitectul** care construiește rădăcina (fig. 7.3.).

Fig.7.3. Teaca epitelială radiculară Hertwig
(secțiune demineralizată, HE, x 400).



Teaca epitelială radiculară Hertwig se fragmentează, membrana bazală se autodistrugă și celulele dispar. Pot persista însă celule izolate, mici grupe, fâșii sau chiar conglomerate epiteliale, care refac în jurul lor o membrană bazală. În secțiuni histologice obișnuite ele sunt ușor de recunoscut, fiind denumite **resturile epiteliale Malassez**, descrise în capitolul **Dezvoltarea dintelui**. În secțiuni histologice extrem de dificil de realizat, în plan tangențial cu rădăcina, apar ca o "rețea fenestrată" în interiorul ligamentului parodontal, în apropiere de suprafața cementului. Rolurile lor, încă discutabile, dar nedemonstrate, ar putea fi: protecție pentru resorbția suprafețelor radiculare sau menținerea lățimii ligamentului parodontal.

Elementele tecii epiteliale radiculare Hertwig determină **diferențierea odontoblaștelor** la nivelul papilei dentare, iar acestea vor elabora și depune dentina radiculară. La nivel radicular, dentina manta conține collagen dispus paralel cu membrana bazală a tecii epiteliale radiculare Hertwig și la distanță de ea, alături de substanța fundamentală de la nivelul papilei dentare. După fragmentarea membranei bazale a tecii epiteliale radiculare Hertwig, celulele epiteliale vor sintetiza o **secreție amorfă**, astructurată, formată din proteine asemănătoare cu proteinele smalțului (triptofan) și complet lipsită de collagen, care se depune sub formă de strat pe suprafața dentinei radiculare în formare. Mineralizarea dentinei manta este independentă de mineralizarea acestui strat, pe care unii specialiști îl compară însă cu smalțul intern aprismatic de la nivel coronar. El se va mineraliza ulterior și într-un grad mult mai ridicat. Se edifică astfel **stratul** denumit **hialin** sau **Hopewell-Smith** (cunoscut în literatura de specialitate și sub denumirea de cement epitelial sau cement intermediar), a cărui compoziție este definită drept un amestec de produși epiteliali și ectomezenchimali, în care recent s-a demonstrat, ocazional, existența unor celule epiteliale. Esențial este faptul că, indiferent de originea sa (încă subiect de controverse științifice), stratul hialin Hopewell-Smith apare în debutul cementogenezei și are rolul (cel mai probabil) de a "cementa" cementul la dentină. La nivelul acestui strat se depune primul strat de cement format – **cementul primar**.

În paralel, celulele mezenchimale/ectomezenchimale din sacul dentar iau contact cu rădăcina dentară în curs de formare, mai exact cu zonele de dentină radiculară peste care există deja depus stratul hialin Hopewell-Smith (cement intermediar sau cement epitelial). În urma acestui contact, celulele sacului dentar se diferențiază în **cementoblaste** – inducția acestui proces datorându-se, probabil, proteinelor (asemănătoare cu proteinele smalțului) identificate în stratul hialin Hopewell-Smith.

2.2. CEMENTOBLASTELE ȘI TIPURILE DE CEMENT

Cementoblastele sunt celule de dimensiuni mult mai mari, prezentând citoplasmă abundentă, cu numeroase prelungiri și nucleu mare cu nucleol evident. ME relevă un echipament bogat în organite celulare specifice sintezei și secreției proteice: RER bine dezvoltat, aparat Golgi proeminent, numeroase mitocondrii.

Prelungirile cementoblastelor pătrund în stratul hialin Hopewell-Smith, încă nemineralizat. La acest nivel fibrilele de collagen sintetizate de cementoblaste se depun în unghi drept și se ancorează perpendicular pe suprafața radiculară. Ulterior acestei prime ancorări, cementoblastele se depărtează de stratul hialin, continuându-și însă producția de collagen, care se orientează tot spre direcția rădăcinii. Aceste fibre de collagen se numesc **fibre intrinseci**, deoarece sunt sintetizate de cementoblaste. Datorită distanțării, fibrilele de collagen organizate în fascicule se alungesc și concomitent se îngroașă, formând astfel matricea fibroasă a cementului primar acelular. Această matrice conține, în afară de collagen, alte proteine noncolagenice – sialoproteina osoasă și osteocalcina. La momentul de față, specialiștii consideră că în elaborarea cementului acelular nu există cementoid – matrice nemineralizată asemănătoare cu osteoidul sau predentina. Matricea organică se mineralizează, menținând o margine fibroasă în zona externă. Astfel se formează **cementul primar** care acoperă cel puțin două treimi coronare ale rădăcinii (fig. 7.4., fig. 7.5.). După formarea cementului primar, cementoblastele, localizate în afara sa, se îndepărtează și mai mult, în timp ce fasciculele de collagen (**fibre extrinseci**) ale ligamentului parodontal în curs de formare se ancorează în marginea fibroasă externă. Fibroblastele ligamentului parodontal devin implicate în depunerea de matrice anorganică în jurul și în interiorul fasciculelor de fibre de collagen. Datorită acestui tip de mineralizare se explică depunerea lentă dar ritmică a cementului.

Procesul de depunere a **cementului secundar**, celular, este diferit. El începe când dintele ajunge în ocluzie și se desfășoară în treimea apicală a rădăcinii (fig. 7.4.), într-un ritm mai rapid comparativ cu depunerea cementului primar, gradul de mineralizare finală fiind mai scăzut.

Celulele responsabile sunt tot **cementoblastele** care, de data aceasta, depun o matrice organică formată din fibrile de collagen și proteine noncolagenice, într-o substanță fundamentală. Această matrice organică a cementului secundar, celular, este considerată **cementoid**. Cementoblastele se înconjoară de matrice, rămânând sechestrate în interiorul ei în lacune și transformându-se astfel în **cementoците**.

Cementocitele, în pofida existenței prelungirilor, nu comunică între ele și nu constituie un sincițiu. Celulele realizează mineralizarea prin eliberarea

veziculelor de matrice (care conțin primele cristale de HA) în substanța fundamentală a cementoidului, în care inițial glicozaminoglicanii sunt polimerizați, pentru ca ulterior să sufere o depolimerizare și să se combine cu fosfatul tricalcic depozitat ca HA de-a lungul fibrelor. Apoi cristalele de HA realizează mănunchiuri compacte sub formă de centri de nucleație, după modelul de mineralizare a osului.

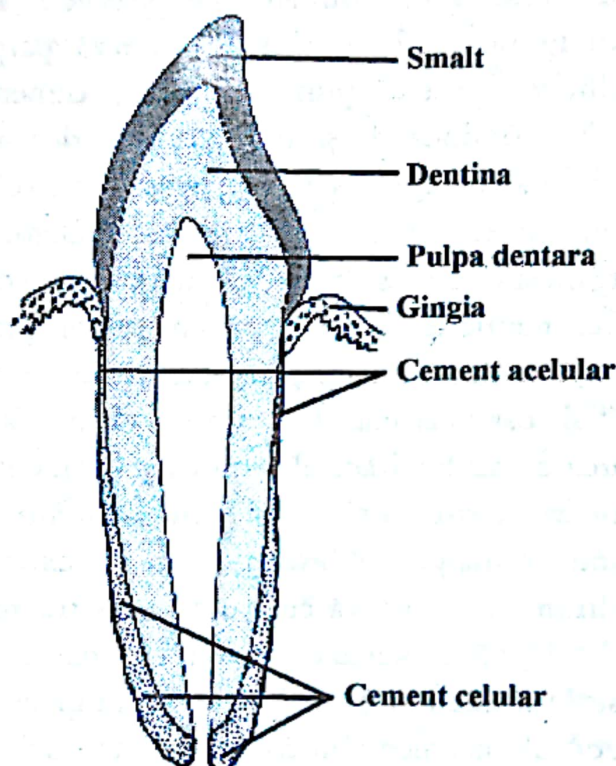


Fig.7.4. Localizarea cementului acelular și celular
– adaptare după (Avery, 1994).

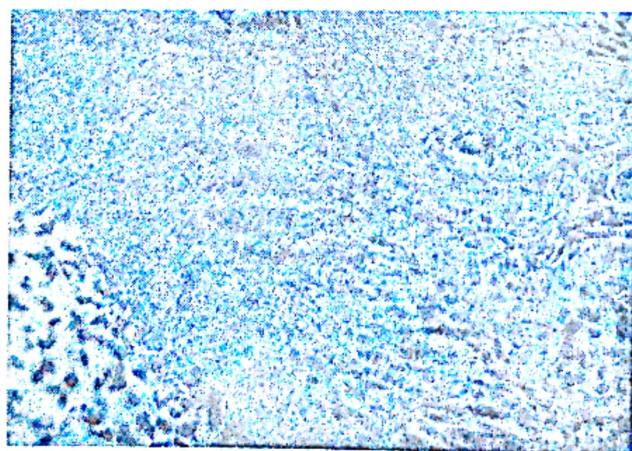


Fig.7.5. Cement acelular depus în linie subțire deasupra dentinei; se remarcă cementoblastele localizate suprajacent liniei de cement; restul elementelor parodontiului profund în curs de organizare (secțiune demineralizată, HE, x 200).

Concomitent, **ligamentul parodontal** se organizează și cementul celular se depune în jurul fasciculelor de fibre de collagen care vor deveni incorporate în cement, mineralizându-se (**fibrele Sharpey**) (fig. 7.6.). Creșterea acestui

cement, ritmică, implică depunerea matricei organice într-un nou strat, în timp ce stratul depus anterior se mineralizează.

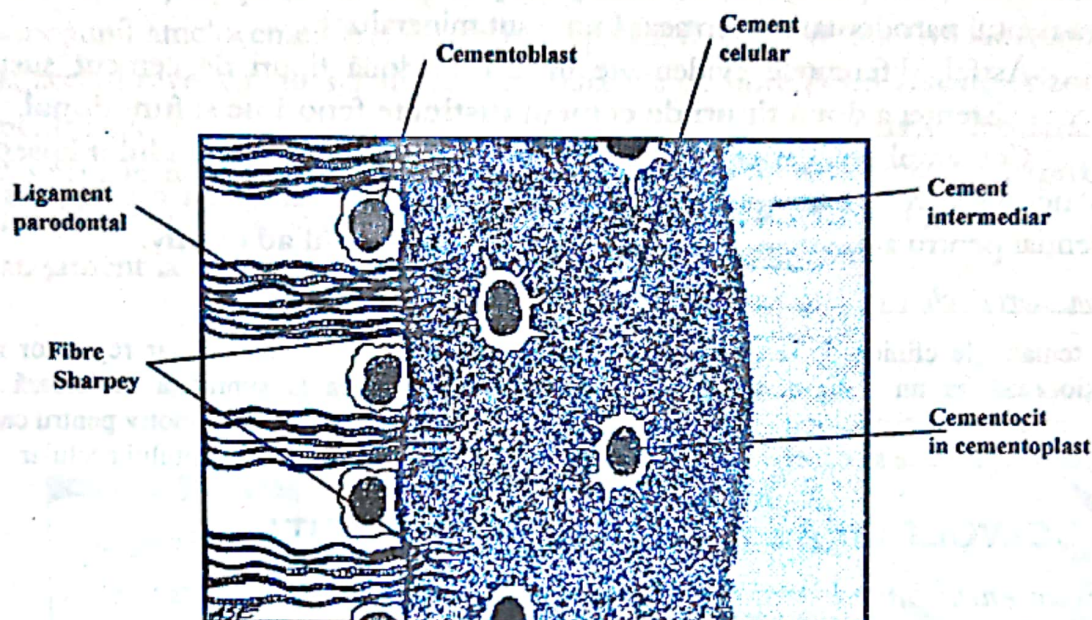


Fig.7.6. Implicarea fibrelor Sharpey în definirea histoarhitectoniei cementului
– adaptare după (Avery, 1994).

Cementoblastele responsabile de formarea cementului primar acelular și a cementului secundar celular prezintă momente inițiale deosebite în diferențierea lor și se pare că ele derivă din populații celulare diferite. Consecutiv, cele două tipuri de cement sunt diferite fenotipic.

Diferențierea **cementoblastelor primare**, care se realizează aproape în paralel cu diferențierea odontoblastelor radiculare, are loc sub influența inductivă a unui țesut epitelial (teaca epitelială radiculară Hertwig) sau a unui produs care conține și elemente de natură epitelială – proteine asemănătoare proteinelor smalțului (stratul hialin Hopewell-Smith). Originea se consideră a fi în celulele mezenchimale/ectomezenchimale din sacul dentar. Un argument în favoarea acestei origini și a acestui tip de inducție epitelială este depunerea de cement pe suprafața smalțului, în anumite condiții, fie create experimental, fie patologice.

Modalitatea de diferențiere a **cementoblastelor secundare** este încă incertă, originea putând fi din afara sacului dentar, posibil din celule progenitor osoase provenite din spațiile endostale, dar migrate la nivelul ligamentului parodontal. În acest caz, factorii inductivi ar putea fi cei care inițiază formarea osului. Fenotipic, aceste celule au trăsături comune cu celulele țesutului osos: sintetizează collagen tip I, fosfatază alcalină, osteocalcină, au receptori de suprafață celulară pentru parathormon și reacționează IHC cu anticorpul

monoclonal E11 (specific celulelor osoase). Pentru această ipoteză pledează și faptul că celule extrase din osul alveolar, cultivate experimental în prezența rădăcinilor dentare, formează un țesut asemănător cu cementul celular care se localizează pe suprafața radiculară, în timp ce, în condiții identice, celule din ligamentul parodontal nu formează un țesut mineralizat.

Astfel, diferențele evidențiate între cele două tipuri de cement susțin ideea existenței a **două tipuri de cement distincte fenotipic și funcțional**.

Cementul acelular este prezent la toți dinții, iar **cementul celular** lipsește la incisivi și frecvent la canini, ceea ce sugerează faptul că nu este un țesut esențial pentru atașament, ci are mai mult rol **funcțional adaptativ**.

Considerații clinice

În tentativele clinice de restaurare a țesuturilor de suport, cementul celular reparator nu acționează ca un țesut de suport și susținere, prin atașarea la suprafața radiculară și incorporarea fasciculelor de fibre de collagen ale ligamentului parodontal, motiv pentru care cercetările actuale se concentrează asupra modalității de producere a cementului acelular.

3. DEZVOLTAREA LIGAMENTULUI PARODONTAL

Ligamentul parodontal se formează din celulele sacului dentar.

În structurarea sa există diferențe semnificative între specii, tipuri de dinte, dentiție deciduală și dentiție definitivă; momentul de debut și intervalul de timp în care se derulează dezvoltarea ligamentului sunt extrem de variate.

Inițial, în locul viitorului ligament parodontal, **sacul dentar** este constituit dintr-un țesut conjunctiv neorganizat în care există fascicule de collagen fibroase, scurte, provenite atât din marginea externă a cementului, cât și de la nivelul osului.

Fibroblastele localizate apical au potențial de celule stem, ele proliferază intens și se dispun cervical, formând primul grup de **fibre de collagen**. Apoi, fibroblastele din întreg teritoriul sintetizează collagen care transformă fasciculele existente, construind structuri continue ce vor ocupa întregul viitor spațiu ligamentar. Astfel, prin aceste fascicule care realizează o adevărată rețea între cement și os, se stabilește atașamentul dintelui la os (fig. 7.7.).

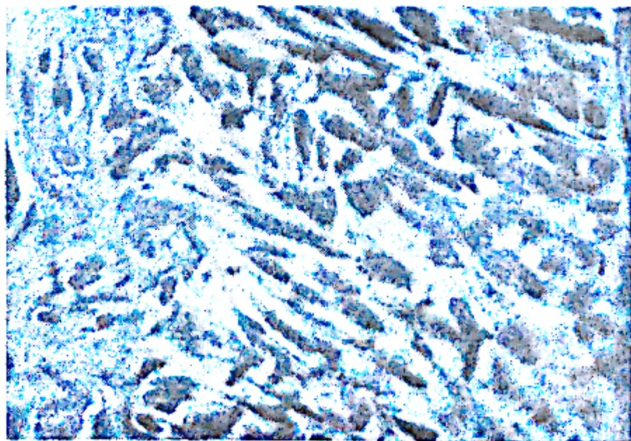


Fig.7.7. Ligament parodontal în proces de formare, cu numeroase fibroblaste și fibre de collagen incomplet aliniate; de o parte și de alta – cementul și, respectiv, osul alveolar (secțiune demineralizată, HE, x 400).

Acest atașament inițial nu are un caracter definitiv, el este transformat prin procesul eruptiv și prin ocluzie. Anterior acestor procese, fibrele au o direcție de dezvoltare oblică, fiind dispuse cu orientare de la cement (apical) la os (coronar). În procesul eruptiv însă, gradul de oblicitate se modifică. Poziția joncțiunii amelocementare, care a fost apicală față de creasta alveolară, ajunge la același nivel cu creasta alveolară, fasciculele de fibre devin aliniat orizontal, pentru ca apoi joncțiunea să devină coronară față de creasta alveolară, iar fasciculele de fibre să fie din nou oblice (fig. 7.8.). Se ajunge la **dispoziția finală** a principalelor grupe de fibre din ligamentul parodontal matur: locul de atașament la cement este acum coronar, iar la os – apical.

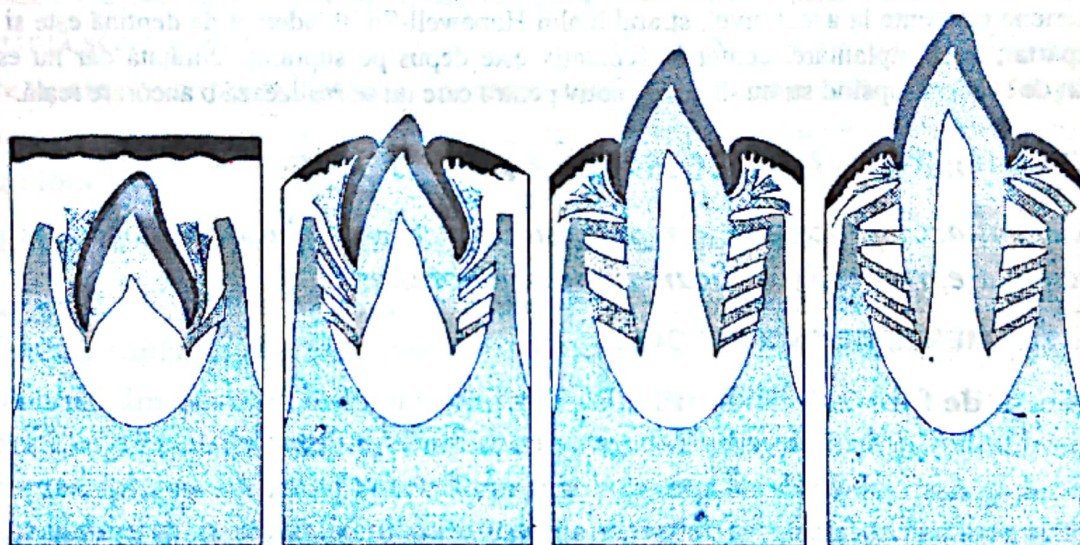


Fig.7.8. Modelul de poziționare a principalelor grupe de fibre din ligamentul parodontal –adaptare după (Ten Cate, 1998).

După stabilirea ocluziei, fasciculele de collagen se maturizează și se îngroașă într-o manieră semnificativă. La nivelul ligamentului parodontal are loc un **turnover** extrem de ridicat al collagenului, explicat prin **fenotipul unic** al fibroblastelor ligamentare și originea lor în sacul dentar. Turnover-ul are loc de-a lungul întregii grosimi ligamentare, nu se limitează la zona centrală mediană, cea mai activă metabolic. Există totuși o diferență de turnover în sens apicocervical: rata cea mai înaltă este în regiunea apicală și cea mai scăzută în regiunea cervicală.

Considerații clinice

Mentținerea ligamentului parodontal, ca element care stabilizează poziția dintelui în alveolă, este o problemă extrem de importantă în practica stomatologică, în special în parodontopatii. Dacă ligamentul este complet îndepărtat, dintele, reintrodus în alveolă, tentează o restabilire a unui reatașament printr-un proces de fuzionare directă cu osul, dar acest proces este provizoriu. De aceea, atenția este îndreptată spre conservarea elementelor

ligamentare aderente de suprafața dintelui afectat, deoarece în acest țesut moale există încă celule ale sacului dentar, de tip progenitor, embriologic programate specific, care ar putea restaura structura ligamentului parodontal.

În boala parodontală care afectează complet acest ansamblu de suport reconstrucția este aproape imposibilă. Cu toate acestea, au fost imaginate și realizate mai multe procedee care pot fi utilizate în implantologie. La ora actuală se poate practica o regenerare ghidată prin plasarea unor materiale cu caracter de "barieră tolerantă" între țesutul conjunctiv al gingiei și ligamentul parodontal; aceste materiale se pare că au capacitatea de a acționa asupra fibroblastelor ligamentare, stimulându-le și determinându-le să prolifereze și să sintetizeze collagen ligamentar, într-un proces de reparare care să respecte modelul arhitectonic inițial. Un alt procedeu folosește tapetarea suprafețelor radiculare cu un strat de proteine asemănătoare cu proteinele din smalț, tentându-se astfel o reluare a proceselor inițiale din dezvoltarea dintelui, respectiv diferențierea cementoblastelor primare.

Dacă suprafața radiculară este curățată perfect de cement, pentru a îndepărta toxinele bacteriene existente la acest nivel, stratul hialin Hopewell-Smith aderent de dentină este și el îndepărtat; în reimplantare, cementul reparativ este depus pe suprafața curățată dar nu este atașat de aceasta (lipsind stratul hialin), motiv pentru care nu se realizează o ancorare reală.

4. DEZVOLTAREA PROCESELOR ALVEOLARE

În dezvoltarea proceselor alveolare se respectă modelul de osteogeneză al oaselor late, respectiv osificarea intramembranară.

4.1. ELEMENTE DE EMBRIOLOGIE

Procesul de formare debutează în săptămâna 8 i.u. când, în masa maxilarului și a mandibulei, în osul alveolar în curs de constituire se dezvoltă un șanț în formă de potcoavă, cu deschiderea spre cavitatea orală. Acest șanț osos este format prin creșterea plăcilor faciale și linguale ale corpului maxilarului și mandibulei; la nivelul său sunt conținuți **germenii dentari** în dezvoltare, alături de elemente vasculare și nervoase. Inițial, acești germeni au o poziție liberă în șanț. Ulterior, între germeni se dezvoltă septuri osoase, fiecare viitor dinte fiind inclus în propria **criptă**, separată (fig.7.9.). Osul care separă doi germeni dentari adiacenți va constitui un **sept interdentar**; în cazul dinților multiradiculari, osul care separă rădăcinile va constitui un **sept interradicular** (fig. 7.9.).

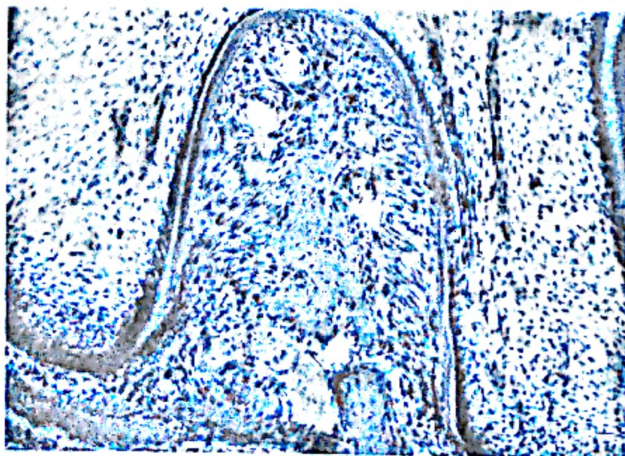


Fig.7.9. Parodonțiu profund în curs de formare: cement acelular, ligament parodontal, os alveolar - sept interradicular, zona de planșeu a criptei alveolare (secțiune demineralizată, HE, x 200).

Cripta sau **alveola dentară** se edifică în paralel cu dezvoltarea dintelui. În creștere, parte din procesele alveolare sunt gradat incorporate în masa/corpul maxilarului și mandibulei care, la rândul lor, au o rată de dezvoltare mult mai ridicată la capetele lor terminale. Cripta este inițial foarte subțire, fiind comparată cu o "coajă de ou" cu rol de suport în jurul germenului dentar. Ea se modifică treptat, simultan cu definitivarea coroanei, formarea, elongarea și definitivarea rădăcinii, precum și cu procesul de erupție. Pe măsură ce rădăcina se formează și se tapetează cu stratul de cement primar, pe marginea criptei se depune os nou. Depunerea acestui os nou reduce gradat spațiul dintre peretele criptei și dinte, până la dimensiunile ligamentului. Fasciculele de fibre de collagen ale osului se extind din structura osoasă pe o distanță scurtă, pentru a forma o margine fibroasă externă asemănătoare cu cea care apare în cimentul primar. Această zonă externă, cu caracter de margine fibroasă, este cea în care se vor ancora fibrele de collagen ale ligamentului parodontal.

4.2. OSIFICAREA DE MEMBRANĂ (INTRAMEMBRANARĂ)

Termenul de osificare de membrană se referă la **maniera de depunere inițială** a osului. Inițial se formează un **os embrionar** (fascicular, "în țesătură", nonlamelar) care apoi este înlocuit cu **os matur** (lamelar, de tip compact și spongios). Datorită remodelării ulterioare, primul os depus prin model intramembranar, ca și cel depus prin model endocartilaginos, este înlocuit. Înlocuirea se realizează pe osul preexistent, prin creștere apozitională, rezultând pentru ambele tipuri de osificare un os identic.

În osificarea intramembranară, dezvoltarea osului debutează și se continuă direct în interiorul **țesutului mezenchimal**, și nu pe un model cartilaginos. În acest țesut bine vascularizat, celulele mezenchimale elongate, palid colorate, migrează și se contactează una pe alta, prin prelungiri citoplasmice lungi. Ulterior, celulele mezenchimale proliferază și se condensează. Această aglomerare de celule mezenchimale constituie "membrana" de la care a fost stabilit termenul de osificare intramembranară. Pe măsură ce vascularizația crește în ariile de mezenchim condensat, celulele mezenchimale se transformă: devin mai mari, de formă rotundă, citoplasma se modifică din acidofilă în bazofilă, iar ME evidențiază o arie clară la nivelul complexului Golgi. Ele se vor diferenția în **osteoblaste** – celule formatoare de os, responsabile de producerea matricei osoase de novo (colagen, proteoglicani). Acest proces are loc în arii multiple în interiorul fiecărui viitor os intramembranar, regiunile de osteogeneză inițială fiind denumite **centri de osificare primară**. La nivelul acestor centri se formează **spiculi osoși** (fig. 7.10., fig. 7.11.).

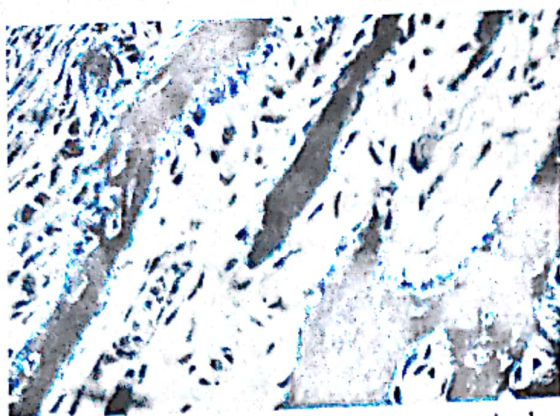


Fig.7.10. Osificare de membrană – spicul osoș, travee osoase tapetate de osteoblaste, într-o atmosferă de țesut conjunctiv tânăr (secțiune demineralizată, Szekely, x 400).

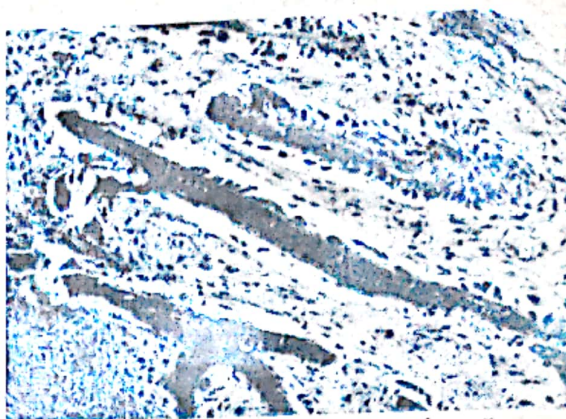


Fig.7.11. Osificare de membrană – aspect similar, imagine de ansamblu (secțiune demineralizată, HE, x 200).

Spiculi osoși prezintă inițial o orientare încrucișată și în diferite planuri a fibrelor de collagen din matricea osoasă, realizând fibre grosolane, brute, orientate aleator și așezate într-o rețea ca o țesătură; componenta celulară este mai bogat reprezentată; gradul de mineralizare este mai redus, comparativ cu osul matur.

Osul embrionar, organizat inițial sub forma unor spiculi radiari, crește prin fuzionarea progresivă a acestora în **plăci osoase subțiri** sau **trabecule**. Osteoblastele tapetează suprafețele spiculilor și a plăcilor osoase rezultate; ele vor elabora matricea osoasă nemineralizată – osteoidul. Osificarea are loc rapid, **osteoblastele** devin “sechestrare” în matricea lor, se separă unele de altele, păstrând însă legături intercelulare prin prelungiri citoplasmice subțiri. Ulterior, ele se transformă în **osteocite** – celule osoase mature, prelungirile citoplasmice fiind incorporate în os și realizând un sistem de canaliculi. În paralel, celulele mezenchimale se divid, rezultând **celule osteoprogene nediferențiate** – rezervă pentru formarea viitoarelor osteoblaste. Unele dintre celulele osteoprogene se dispun pe suprafața spiculilor osoși, devin osteoblaste și elaborează noi cantități de matrice care se depune peste matricea preexistentă, realizând o creștere apozitională. Matricea osoasă formată este bogată în collagen, conferind un aspect mult mai compact comparativ cu restul mezenchimului adiacent.

Astfel, mai multe astfel de plăci subțiri pot fuziona, pentru a forma un os mai gros, de tip **trabecular**, care are forma osului în dezvoltare. Acest os embrionar este caracterizat histologic prin spații areolare ocupate de țesut conjunctiv și vase de sânge.

Plăcile inițiale de os intramembranar sunt structural construite instabil, nu numai datorită orientării aleatorii a fibrelor și a gradului redus de

mineralizare, dar și datorită faptului că multe insule de țesut mezenchimal, extrem de lax, rămân în interiorul plăcilor.

De aceea, după formarea acestor plăci de os embrionar la nivel craniofacial, osul devine polarizat: zona internă (endostul) se resoarbe masiv, iar zona externă (periostul) inițiază formarea osului nou, matur. Totuși, datorită vecinătății cu țesuturi moi, și ele în dezvoltare, segmente ale suprafeței periostale pot conține concomitent și focare resorbitive de os, iar arii localizate de endost pot să devină simultan o suprafață formatoare, implicându-se în transformarea osului.

Osul embrionar (fibrilar, fibros sau reticular), caracteristic embrionului timpuriu și fătului, este un **os nonlamelar**. Morfologic, trăsătura dominantă este conferită de fibrele de collagen grosolane care se interpătrund sau se încrucișează formând un aranjament în țesătură, motiv pentru care este denumit și os "în țesătură". El este mai bogat celularizat, celulele sunt așezate aleator, iar matricea prezintă mai multă substanță fundamentală față de osul matur.

Osul embrionar are un turnover foarte rapid (în special în timpul dezvoltării fetale tardive și a primilor ani de viață) până la formarea completă a osului matur. În acest context, există o transformare continuă a osului fibrilar în os lamelar, aceasta implicând formarea tranzitorie de **os imatur**.

Osul imatur este constituit din **osteoane primare**, depuse în jurul unui vas sanguin situat în țesut conjunctiv și este înconjurat de vase de suprafață (trabeculare). Un osteon primar este relativ mic, cu puține lamele, slab delimitate; în lamele, fibrele de collagen sunt însă mai bine organizate și gradul de mineralizare este mai mare, comparativ cu osul embrionar. Pe măsură ce tot mai multe osteoane sunt formate la suprafața periostală, ele devin mai strâns împachetate, astfel că în cele din urmă un procent mai mare de os lamelar este format din osteoane.

4.3. TIPURI DE OS MATUR

Osul matur al proceselor alveolare prezintă cele două varietăți microscopice de țesut osos lamelar: **compact** și **spongios**, alături de **varietatea fasciculară**, specifică acestei localizări. Astfel, histoarhitectura proceselor alveolare include **osul fascicular** (denumit și **os alveolar propriu-zis**, **lamina cribla** sau **lamina dura**) și **osul de suport** (constituit din **osul spongios** și **placa corticală**) (fig. 7.12.).

Osul fascicular este un tip particular de os dens, compus predominant din os fascicular (datorită fibrelor de collagen Sharpey din ligamentul parodontal care îl penetrează) și din mici zone de os compact haversian. El conține mici zone de os imatur, care fac posibilă remodelarea ortodontică.

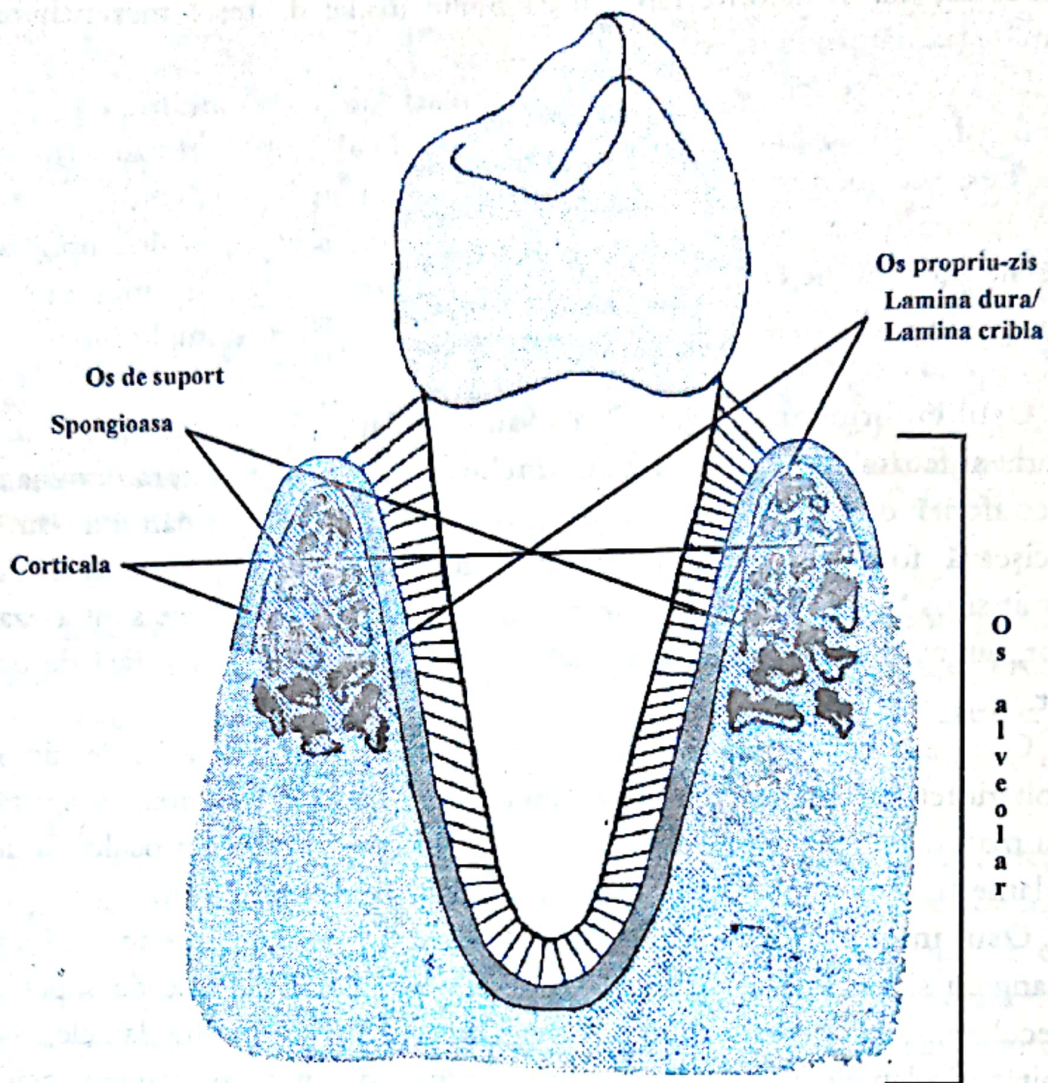


Fig.7.12. Dispoziția diferitelor tipuri de os în alveola dentară
– adaptare după (Avery, 1994).

Osul spongios este format din **trabecule osoase** ramificate și anastomozate între ele, alcătuind o rețea tridimensională care delimitează spații intercomunicante numite **areole**, ocupate de măduvă osoasă hematogenă și vase (fig. 7.13.).

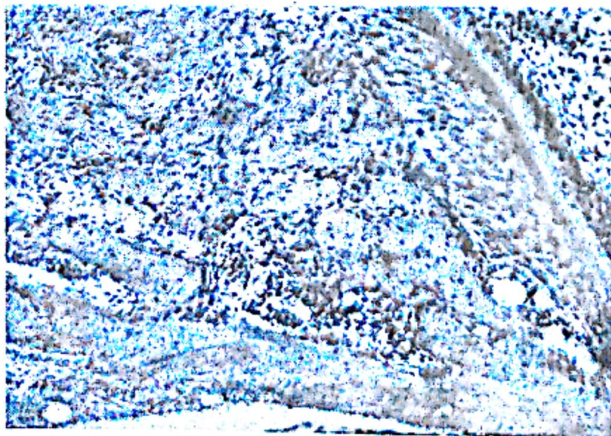


Fig.7.13. Os alveolar: în zona periferică adiacentă ligamentului se observă inserția fibrelor Sharpey în lamina cribla și osteoblaste suprajacente; central, osul spongios în curs de organizare (secțiune demineralizată, HE, x 200).

Placa corticală are structură de os compact haversian, prezentând osteoane sau sisteme Havers – unități morfofuncționale, care conțin lamele osoase concentrice dispuse în jurul unui canal Havers în care există elemente vasculare și nervoase într-o atmosferă redusă de țesut conjunctiv lax; canalele Havers comunică între ele prin canale transversale Volkmann; între osteoane există lamele osoase incomplete, care realizează sistemele interhaversiene/interstițiale.

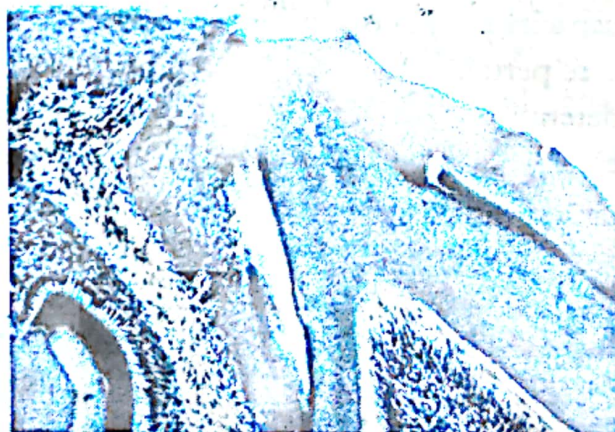
5. FORMAREA JONCȚIUNII DENTOGINGIVALE

O anumită zonă a mucoasei gingivale, componentă a mucoasei orale, dar înalt specializată și adaptată, este localizată cu fața la dinte și adiacentă dintelui.

Ea constituie un alt element al parodonțiului. Joncțiunea dentogingivală este un tip unic de joncțiune.

Epiteliul gingiei este continuu peste marginea gingivală liberă și apoi este atașat de suprafața dintelui (fig. 7.14.). Atașarea epitelială realizează protecția biologică a joncțiunii dentogingivale. Totuși, această arie prezintă o rezistență scăzută la agresiuni bacteriene sau mecanice.

Fig.7.14. Joncțiunea dentogingivală înainte de erupția completă a dintelui (secțiune demineralizată, HE, x 200).



Procesul de dezvoltare a joncțiunii dentogingivale necesită prezentarea unui moment anterior erupției, când coroana este deja formată. *Țesuturile care acoperă coroana definitivă sunt implicate în formarea joncțiunii.*

Coroana este tapetată de epiteliul redus al organului smalțului, reprezentat de un epiteliu bistratificat: intern – ameloblastele care și-au încheiat funcția; extern – celule mai aplatizate, rezultate din fuzionarea și transformarea epiteliului intermediar și extern al organului smalțului. Ameloblastele și-au pierdut deja forma elongată, sunt cuboidale sau plate, iar la polul bazal dezvoltă hemidesmozomi și elaborează o membrană bazală – cuticula primară; prin intermediul acestor două elemente ele devin strâns atașate de suprafața smalțului. Epiteliul redus al organului smalțului acoperă tot smalțul, până la

joncțiunea amelocementară și este atașat de smalț prin intermediul cuticulei primare.

Peste epiteliul redus al organului smalțului există un **țesut conjunctiv** care umple zona dintre dinte și epiteliul oral. Țesutul conjunctiv conferă rezistență la forțele ocluzale: el este dens, dar cu caracter elastic. Acest țesut conjunctiv, la începutul erupției, își reduce dimensiunile, inducând proliferarea spre exterior a celulelor stratului extern al epiteliului redus al organului smalțului și spre interior a celulelor stratului bazal al epiteliului oral.

Ca urmare a proliferării, cele două epiteliu vor fuziona, deasupra dintelui rezultând o **masă compactă de celule**. În mijlocul acestui conglomerat, ca urmare a unui proces programat de moarte celulară, se formează un **canal** tapetat de epiteliu prin care dintele își face drum spre suprafață, fără hemoragie.

În urma erupției, odată ce vârful coroanei a ieșit la suprafață, rezultă o **structură cu caracter de manșetă**, formată din **țesut epitelial** (denumit manșetă epitelială atașată sau atașament epitelial) și **țesut conjunctiv** subjacent, care înconjoară dintele (fig. 7.15.).

Celulele epiteliale care formează această manșetă sunt proliferante, au capacități migratorii și sunt separate unele de altele prin spații intercelulare largi care permit pătrunderea antigenelor de la nivelul cavității orale; aceste antigene determină ulterior un răspuns inflamator acut în țesutul conjunctiv subjacent epiteliului. Din țesutul epitelial al manșetei se va forma **epiteliul sulcular** al joncțiunii dentogingivale.

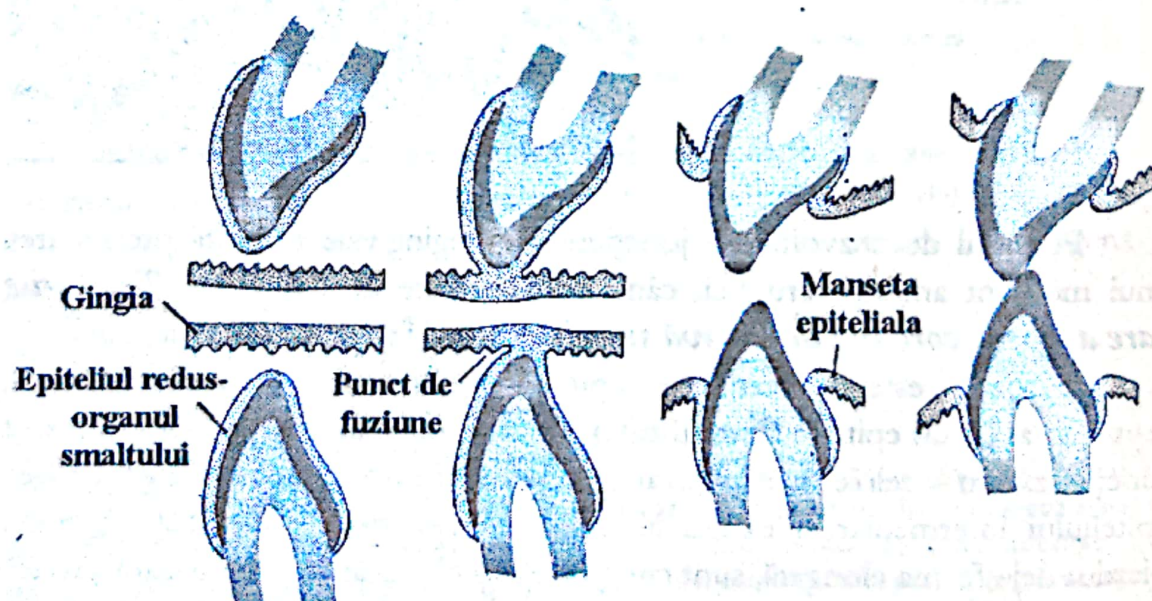


Fig.7.15. Evenimente morfologice în dezvoltarea gingiei; implicarea epiteliului oral și epiteliului redus al organului smalțului; formarea "manșetei epiteliale"
– adaptare după (Avery, 1994).

După penetrarea epitelului oral de către vârful cuspizilor, celulele de la acest nivel migrează parțial în direcție apicală, peste epiteliul redus al organului smalțului.

Epiteliul gingival este atașat de suprafața smalțului prin intermediul ameloblastelor, mai exact prin hemidesmozomii și membrana bazală anterior produse, constituind atașamentul epitelial primar.

În teritoriul epitelial aderent de smalț au loc transformări, acesta devenind **epiteliu de joncțiune**; ameloblastele își modifică morfologia, devin pavimentoase, dar își mențin ancorarea de suprafața smalțului, iar celulele situate extern, prin păstrarea capacității de mitoză, devin celule bazale ale epitelului joncțional în formare. Prin activitatea proliferativă a stratului bazal, care realizează un turnover epitelial cu caracter ascendent, ameloblastele vor fi eliminate și înlocuite cu alte celule pavimentoase.

Epiteliul de joncțiune, stratificat, este separat de țesutul conjunctiv subjacent printr-o membrană bazală rectilinie, iar celulele sunt aranjate mai mult sau mai puțin paralel cu suprafața dintelui.

În cursul transformării epitelului redus al organului smalțului în epitelu de joncțiune, celulele epiteliale suprajacente (care formează manșeta) se divid, formând un epitelu stratificat. Acesta, datorită grosimii sale, întrerupe legătura dintre epiteliul redus al organului smalțului și elementele nutritive, conducând la degenerarea celulelor epiteliale din epiteliul redus al organului smalțului în curs de transformare, la moartea lor și, consecutiv, la crearea unui **sulcus gingival**.

Desăvârșirea transformării epitelului redus al organului smalțului în epitelu de joncțiune are loc la 3-4 ani după erupție, moment care coincide cu formarea completă a joncțiunii dentogingivale. Aceasta se extinde până la nivelul joncțiunii amelocementare și include două epitellii: **epiteliul de joncțiune** (derivat din **epiteliul redus al organului smalțului**) și **epiteliul sulcular** (derivat din **manșeta epitelială**).

Cu toate că literatura de specialitate stabilește originea epitelului de joncțiune în epiteliul redus al organului smalțului, există totuși posibilitatea ca acesta să fie înlocuit mai târziu de un epitelu cu origine în epiteliul oral, identic fenotipic.

Acest fapt este adus în discuție deoarece, în cazul gingivectomiilor, joncțiunea dentogingivală este restabilită pe dinte, mai apical, iar componenta epitelială provine din celulele stem ale epitelului oral care proliferază sub inducția țesutului conjunctiv.

Datorită inflamației cronice a țesutului conjunctiv subjacent epitelului sulcular și epitelului de joncțiune și odată cu înaintarea în vârstă, joncțiunea dentogingivală se deplasează în sens apical, ajungând uneori chiar pe suprafața cementului. Fenomenul este denumit erupție pasivă și determină creșterea în dimensiuni (în înălțime) a coroanei anatomice.



Capitolul 8

PROCESE DE MIȘCARE A DINȚILOR – ERUPȚIA ȘI SCHIMBAREA DENTIȚIEI

1. CONSIDERAȚII GENERALE	171
2. PROCESUL DE ERUPȚIE A DINȚILOR	172
2.1. Faza preeruptivă	172
2.2. Faza eruptivă	174
2.3. Faza posteruptivă	179
3. PROCESUL DE SCHIMBARE A DINȚILOR	181
4. ANORMALITĂȚI ÎN PROCESELE DE ERUPȚIE ȘI MIȘCARE A DINȚILOR	185
4.1. Dinții preprimari	185
4.2. Dinții primari reținuți	186
4.3. Dinții primari neerupți	186
4.4. Resturile radiculare ale dinților primari	186
4.5. Erupția întârziată	186
5. MIȘCAREA ORTODONTICĂ	186
6. ELEMENTE COMPARATIVE ÎNTRE DENTIȚIA PRIMARĂ ȘI DENTIȚIA PERMANENTĂ	191

1. CONSIDERAȚII GENERALE

Rasa umană este caracterizată prin două tipuri de dinți: primul tip este reprezentat de dentiția primară sau deciduală, iar al doilea, de dentiția secundară sau permanentă.

Erupția este definită ca mișcarea pe care o realizează dinții, din interiorul și prin corpul maxilarelor și a mucoasei orale suprajacente, pentru a ajunge în plan ocluzal, contactând dinții corespunzători de pe arcada opusă și devenind astfel dinți funcționali. Erupția este un proces comun dentiției primare și dentiției permanente; totodată, erupția este și un proces continuu, care se termină numai odată cu pierderea dintelui.

Schimbarea dentiției deciduale cu dentiția permanentă este necesară, deoarece maxilarele cresc în timp, odată cu creșterea organismului, iar dinții deciduali sunt insuficienți numeric și mult prea mici ca dimensiuni pentru spațiul nou configurat.

În urma procesului de schimbare apare dentiția permanentă, cu un număr mai mare de dinți, de dimensiuni mai mari.

2. PROCESUL DE ERUPȚIE A DINȚILOR

Procesul de erupție debutează mult înainte de apariția dinților în cavitatea orală, desfășurându-se parțial anterior și parțial concomitent cu formarea rădăcinilor. *Deplasarea dinților implică o serie de modificări complexe ale structurilor adiacente, inclusiv perforarea gingiei.*

Sunt descrise, sub raport cronologic, trei etape ale erupției:

- **faza preeruptivă**, caracterizată de localizarea germenilor dinților deciduali și dinților permanenți în interiorul osului alveolar al maxilarelor;
- **faza eruptivă, prefuncțională sau de penetrare**, în care dinții se mișcă din interiorul maxilarului (intraosos) spre exterior (extraosos), atingând poziția funcțională în ocluzie;
- **faza posteruptivă sau funcțională**, reprezentată de stabilirea dinților în ocluzie și menținerea acestui status, pentru a compensa creșterea maxilarelor, eroziunea ocluzală și interproximală permanentă.

2.1. FAZA PREERUPTIVĂ

Faza preeruptivă include mișcările germenilor dentari în curs de dezvoltare în interiorul osului maxilarelor, în criptele care adăpostesc coroanele, înainte de inițierea formării rădăcinii. Această mișcare are ca scop plasarea germenilor dentari în poziția din care vor erupe; ea este dependentă de dezvoltarea maxilarelor, în ansamblul dezvoltării organismului.

În primele momente ale dezvoltării germenii dentari sunt foarte mici și situați distanțați unii față de alții. Ulterior, datorită unei creșteri rapide, spațiul dintre ei se micșorează și consecutiv devin localizați mult mai apropiat, unii lângă alții. În paralel însă maxilarele se elonghează și apropierea dintre germenii dentari diminuează, deoarece germenii molarilor doi deciduali migrează posterior, iar germenii dinților anteriori se deplasează anterior. Deplasarea anterioară și posterioară este dublată de o deplasare în exterior, în sus și, respectiv, în jos; acest lucru este posibil și datorită faptului că maxilarele cresc simultan, în grosime și în înălțime. Astfel, germenii dentari se mișcă în direcții variate, pentru a-și stabili poziția în maxilarele în dezvoltare.

Literatura de specialitate descrie pentru această fază derularea unei **mișcări de translație** (realizată de tot ansamblul germenului) și a unei **creșteri excentrice** (realizată de o anumită parte a germenului) (fig. 8.1.).

Mișcarea de translație, care are loc continuu în timpul dezvoltării maxilarelor implică mișcarea corpului germenului dentar. Pentru ca translația să aibă loc este necesară, pe de o parte, **resorbția osului** în direcția mișcării

dintelui și, pe de altă parte, depunerea de os în direcția opusă mișcării. Astfel, într-o alveolă dentară în care germenul dentar se mișcă mezial se va resorbi os pe suprafața mezială a peretelui criptei și se va depune pe suprafața distală, într-un proces considerat drept umplere compensatorie.

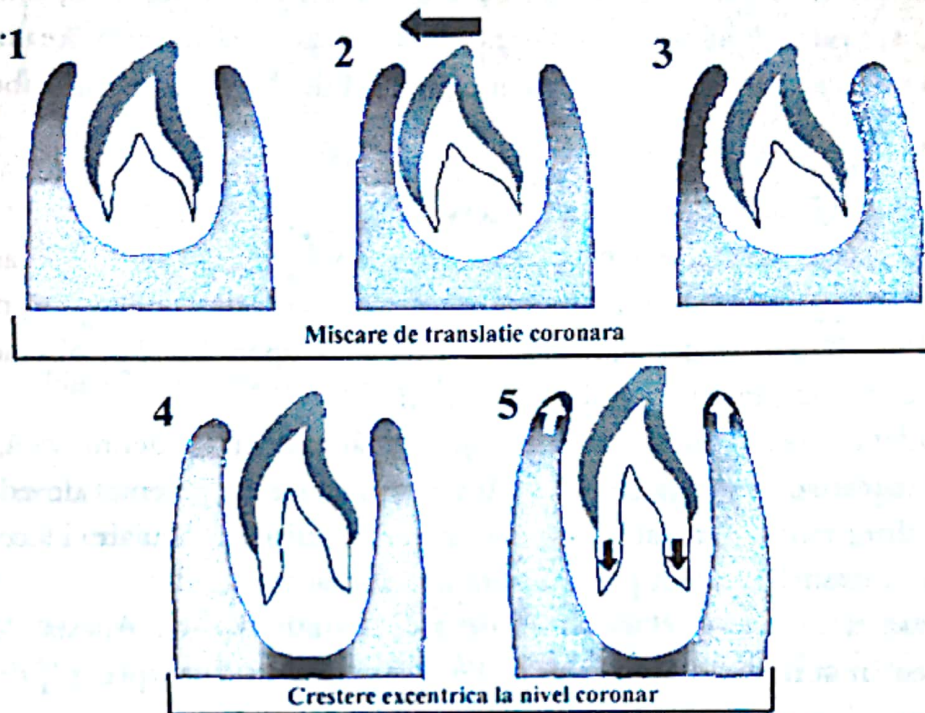


Fig.8.1. Deplasarea dintelui în timpul fazei preeruptive
— adaptare după (Avery, 1994).

Creșterea excentrică definește o creștere a unei anumite părți a germenului dentar, în timp ce altă parte rămâne fixată, determinând **modificarea centrului germenului dentar**.

În ansamblu, germenii dinților deciduali se mișcă în direcția planurilor facial, ocluzal, mezial și distal. Germenii dinților permanenți se mișcă și ei, pentru a-și corecta poziția, odată cu modificările care apar în procesul de dezvoltare; totuși, cele mai importante modificări în poziția germenilor dinților permanenți rezultă ca urmare a erupției dinților primari și a creșterii în înălțime a țesuturilor subjacente alveolei.

Dinții permanenți anteriori (incisivi și canini) se dezvoltă în propriile lor alveole dentare, lingual față de predecesorii deciduali; inițial sunt localizați lângă marginea incizală sau ocluzală, dar la sfârșitul fazei preeruptive ajung să fie poziționați în zona adiacentă treimii apicale a predecesorilor lor deciduali. Germenii viitorilor premolari sunt situați în cripte individuale, între rădăcinile divergente ale molarilor deciduali. Germenii molarilor permanenți nu au

predecesori primari, deci se vor dezvolta independent. Ei sunt localizați în extensia posterioară a laminei dentare. Germenii molarilor superiori apar în tuberozitățile maxilare și, deoarece spațiul este inițial insuficient, suprafața lor ocluzală este la început orientată oblic distal; aceasta se va corecta ulterior, creșterea maxilarului furnizând spațiul pentru această mișcare. Germenii molarilor inferiori sunt prezenți în baza ramurilor mandibulei, au, din aceleași motive, suprafața ocluzală orientată oblic mezial, corectarea realizându-se printr-o mișcare excentrică importantă, permisă de dezvoltarea mandibulei.

2.2. FAZA ERUPTIVĂ

Faza eruptivă se derulează în intervalul cuprins între începerea formării rădăcinii și stabilirea contactului ocluzal. Erupția este un proces gradual dar intermitent: la început, dintele erupe încet, apoi erupția staționează în platou, iar ulterior dintele erupe din nou. Aceste întreruperi fac posibilă adaptarea țesuturilor înconjurătoare la mișcările eruptive.

Odată amelogeneza încheiată și coroana dentară definitivată, începe stadiul intraosos al fazii eruptive. Acest stadiu este reprezentat de edificarea rădăcinilor, ca rezultat al proliferării tecii epiteliale radiculare Hertwig și a țesutului mezenchimal din papila dentară și din sacul dentar.

Stadiul intraosos este urmat de stadiul supraosos. Acesta constă în mișcarea în sens ocluzal a dintelui, prin osul alveolar al criptei și prin țesutul conjunctiv al mucoasei orale suprajacente coroanei.

Concomitent cu ascensiunea, epiteliul redus al organului smalțului care tapetează smalțul va prolifera și va stabili contact cu epiteliul oral. Prin fuzionare se formează o masă solidă de celule epiteliale deasupra coroanei; celulele din centrul acestei arii degenerază, rezultând un canal epitelial prin care coroana dintelui erupe, fără expunerea țesutului conjunctiv adiacent și fără hemoragie. Adiacent acestui canal epitelial se structurează calea de erupție (fig. 8.2.).

Epiteliul redus al organului smalțului are și capacitatea de a elabora EGF și TGF (care vor stimula celulele foliculului dentar) și proteaze (care vor fragmenta structura foliculului, pentru a permite organizarea complexă a căii de erupție). Astfel, țesutul conjunctiv al foliculului dentar se modifică: inițial, apare o intensă celularizare, în special cu monocite și osteoclaste (formate în urma elaborării de CSF de către celulele foliculare, stimulate la rândul lor de EGF și TGF) care vor pune în libertate numeroase enzime cu rol de degradare tisulară; ulterior, are loc degenerarea fibrelor conjunctive, dispariția parțială sau completă a celulelor, reducerea semnificativă a elementelor vasculare și nervoase.

Osteoclastele vor resorbi osul suprajacent dintelui în erupție. Această criptă osoasă este permanent într-un proces de remodelare, pe măsură ce germenii dentari crește în dimensiuni, iar fața se dezvoltă anterior și lateral.

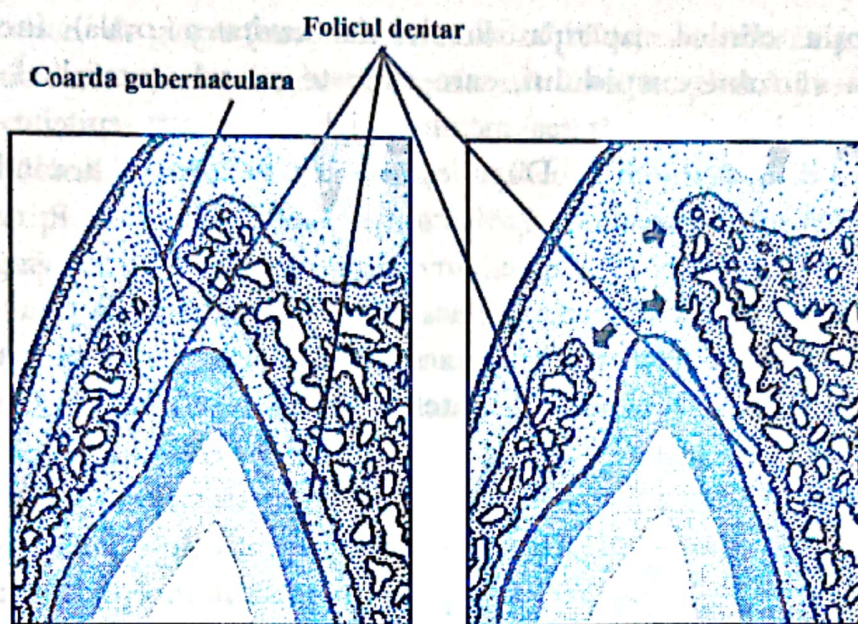


Fig.8.2. Organizarea corzii gubernaculare și formarea căii de erupție
– adaptare după (Avery, 1994).

În urma alterărilor structurale din foliculul dentar și a resorbției criptei suprajacente, calea de erupție formată este inițial limitată. La periferia acestei căi, fibrele conjunctive din foliculul dentar se orientează spre suprafața mucoasei orale; ele sunt denumite gubernaculum dentis (coardă gubernaculară) și ar putea avea rol în direcționarea mișcărilor eruptive (fig. 8.2., fig. 8.3.).

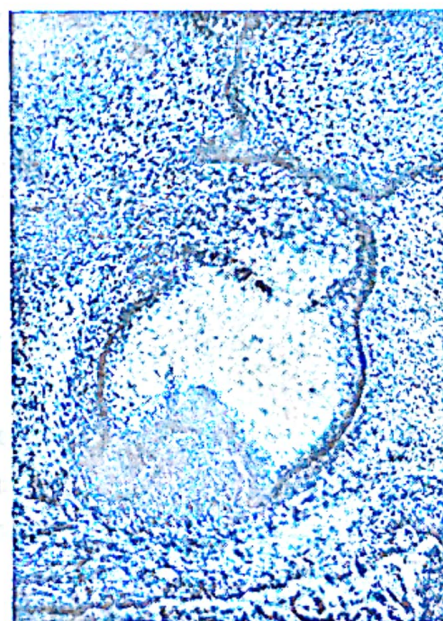


Fig.8.3. Coarda gubernaculară
(secțiune demineralizată, HE, x 200).

Calea de erupție pentru dinții anteriori permanenți este localizată lingual față de dinții deciduali corespondenți dar este mai largă, pentru a facilita trecerea coroanei. Pe maxilar și mandibulă există mici deschizături (foramen gubernacular) cu localizare linguală, dovadă a căilor eruptive a dinților anteriori permanenți.

Erupția clinică (apariția dintelui în cavitatea orală) începe prin penetrarea vârfului cuspidului, care străbate stratul epitelial al mucoasei orale, determinând fragmentarea membranei bazale dintre epiteliu și țesutul conjunctiv subjacent (fig. 8.4.). După ieșirea vârfului cuspidului, când rădăcina este formată în proporție de 50-75%, **coroana ascensionează** în continuare, zonele laterale ale mucoasei orale vor forma joncțiunea dentogingivală, iar epiteliul redus al organului smalțului (aranjat ca o "manșetă" în jurul coroanei) va deveni epiteliul joncțional. (Toate aceste aspecte au fost discutate pe larg anterior, în capitolele **Dezvoltarea dintelui, Dezvoltarea parodontiului.**)

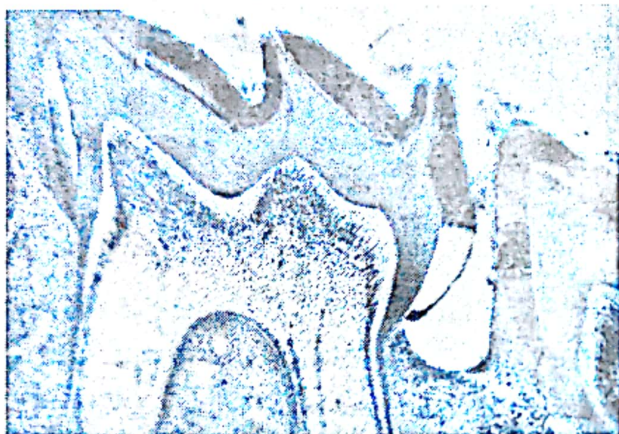


Fig.8.4. Dinte multiradicular în erupție (secțiune demineralizată, HE, x 100).

Erupția continuă într-un ritm rapid, iar coroana se expune din ce în ce mai mult în cavitatea orală, prin mișcare ocluzală, prin separarea epiteliului de atașament de coroană și prin translația apicală a gingiei.

Pe parcursul acestei faze, țesuturile care înconjoară germenele dentar suferă o serie de transformări. Concomitent cu formarea rădăcinii, din țesutul mezenchimal al foliculului dentar se va organiza ligamentul parodontal iar osul alveolar al criptei se va remodela.

Ligamentul parodontal conține fibroblaste particulare și fascicule de fibre de colagen; are inițial rol de stabilizare, dar și rol eruptiv, asupra căruia se va insista ulterior.

Osul alveolar se adaptează la dimensiunile dintelui în formare: creșterea rădăcinilor implică, compensator, creșterea în înălțime a proceselor alveolare. Inițial se depune os la baza criptei, pentru a se conforma cu dimensiunile rădăcinii, apoi osul alveolar crește în înălțime și își modifică forma, pentru a permite trecerea coroanei. Osul deșus la baza criptei este organizat sub formă de trabecule fine, comparate cu o "scară osoasă", care compensează spațiul eliberat prin mișcarea ascendentă a dintelui și furnizează un anume suport pentru țesuturile apicale.

La sfârșitul fazei eruptive, după ce dintele atinge punctul de ocluzie iar coroana clinică se evidențiază în cavitatea orală, aproape o treime din smalț

rămâne acoperit de gingie (**coroana anatomică**). Formarea rădăcinilor este încă nefinalizată, dar canalul radicular se îngustează. Ulterior, țesutul osos de la baza criptei ("scara osoasă") este reabsorbit gradat, facilitând dezvoltarea rădăcinii.

Rădăcina se definitivează după ce dinții au devenit funcționali, la 1-1,5 ani pentru dentiția primară și 2-3 ani pentru dentiția permanentă. Procesul de erupție durează mai mult în cazul în care dintele opus se pierde, iar compensator coroana clinică este mai înaltă; această situație este denumită hipererupție.

Se consideră că **mecanismul de erupție** este **multifactorial** determinat, însă delimitarea între elementele cauzale și efectele obținute este dificil de stabilit. Conform datelor recente din literatura de specialitate, erupția implică existența a **patru factori condiționali**, care pot interacționa. Aceștia sunt: **formarea rădăcinilor, modificările în vascularizație, remodelarea osoasă și organizarea ligamentului parodontal.**

Rădăcina este responsabilă de creșterea în lungime a dintelui. Această creștere trebuie însă compensată, existând mai multe posibilități: rădăcina crește spre profunzimea osului, maxilarul crește în înălțime sau coroana se mișcă ocluzal. Cu toate că, fiziologic, are loc deplasarea ocluzală a coroanei, la ora actuală specialiștii consideră că formarea rădăcinii nu este factorul determinant al erupției dinților, deși intervine și contribuie la acest proces. Această afirmație este susținută de următoarele argumente: dinți fără rădăcină, sau dinți cărora li s-au îndepărtat chirurgical țesuturile care formează rădăcina, pot erupe; distanța de erupție este mai mare decât lungimea totală a rădăcinilor.

Vascularizația are un rol special în erupție, prin valorile mari ale presiunii hidrostatice care sunt prezente în sistemul vascular adiacent rădăcinii. Mișcarea intraosoasă a dintelui se desfășoară sincron cu frecvența pulsului arterial, fiind influențată într-un oarecare grad de modificările acesteia. Prezența capilarelor fenestrate în ligamentul parodontal este benefică, deoarece ele pot restabili un echilibru hidrostatic normal în situația perturbării acestuia prin acumularea de apă (între 30-50% din volumul total) în substanța fundamentală din ligament. Datorită dificultăților experimentale în cuantificarea modificărilor vascularizației locale și a presiunii fluidului tisular, este greu de demonstrat dacă aceste elemente intervin real și obligatoriu în erupție, sau dacă implicarea lor este doar corelată cu erupția dinților. Un contraargument pentru susținerea unui rol determinant al vascularizației în procesul eruptiv este faptul, demonstrat experimental, că acesta nu este întrerupt chiar în condițiile extragerii chirurgicale a rădăcinilor și a țesuturilor asociate, deci implicit în absența vascularizației periapicale.

Erupția dentară ar putea fi determinată prin mecanismul de creștere a osului maxilarelor, acesta implicând o **remodelare osoasă**, cu depunere și

resorbție alternativă și selectivă în zonele adiacente dintelui. Studii experimentale au indicat formarea unei căi eruptive, prin intervenția osteoclastelor (produse la nivelul foliculului dentar), chiar în lipsa germenului dentar în dezvoltare (acesta fiind extras). Din păcate, acest fapt nu este suficient pentru a afirma că remodelarea osoasă este direct responsabilă de erupția dintelui. Formarea căii de erupție trebuie completată cu demonstrarea faptului că depunerea concomitentă de os la baza criptei alveolare este factorul determinant al erupției, deci erupția nu are loc în absența acestei depuneri. Rezultatele obținute de specialiști indică însă predominanța unei activități de resorbție osoasă în planșeul criptei, mai degrabă decât depunere de os. Sintetizând, corelația dintre remodelarea osoasă la nivelul planșeului criptei și mișcarea axială, eruptivă a dintelui, nu este validată.

Dovezi certe susțin **rolul direct al ligamentului parodontal** în procesul de erupție. Forța necesară mișcării axiale a dintelui este dependentă direct de capacitățile contractile și locomotorii ale fibroblastelor. Aceste proprietăți au fost demonstrate experimental prin culturi combinate, utilizând gel de colagen și fibroblaste ligamentare: fibroblastele au transformat gelul într-o structură tridimensională asemănătoare unui țesut, aderând la fibrele de colagen distribuite la întâmplare, apoi, prin prelungirile lor citoplasmice, aliniind fibrele într-un ansamblu organizat, ulterior migrând de-a lungul fibrelor, stabilind contacte și joncțiuni intercelulare și în final edificând o rețea în "fagure de miere". Un alt experiment demonstrativ a folosit un model-tip asemănător cu alveola, tapetat de o plasă perforată și conținând un gel de colagen cu fibroblaste și un fragment de dentină radiculară; s-a demonstrat că nu numai se realizează o rețea tridimensională, atașată de fragmentul de rădăcină și de plasa limitantă extern, dar această rețea creează o forță suficientă pentru a ridica rădăcina, de la bază, la limita superioară a modelului. Din contra, blocarea sintezei de colagen în ligament, prin depleție în vitamina C necesară sintezei, prin împiedecarea stabilirii legăturilor încrucișate dintre moleculele de colagen, sau folosirea de substanțe toxice care afectează citoscheletul și, implicit, contractilitatea celulară, duce la încetinirea sau oprirea erupției.

În sinteză, rolul predominant revine **fibroblastelor ligamentare**, care stabilesc contacte intercelulare și contacte cu fibrele de colagen (conexiuni fibronexus), făcând posibilă realizarea forței necesare erupției. În plus, dispoziția oblică a fibrelor de colagen, existentă de la început și menținută constantă în timpul erupției, este absolut necesară. Un punct incert este încă modalitatea în care se stabilește această dispoziție oblică; se pare că aici intervine direcția de formare a rădăcinii care trasează un sistem de linii oblice în foliculul adiacent, linii pe care se aranjează fibroblastele. Ulterior, conservarea

dispoziției se bazează pe turnover-ul și remodelarea fasciculelor de fibre care, în timpul erupției, prezintă o rată foarte rapidă (posibil 24 de ore).

Formarea rădăcinilor, vascularizația și remodelarea osoasă sunt, deci, condiții secundare pentru mișcarea eruptivă a dinților; ele fac posibilă manifestarea proprietăților contractile ale ligamentului parodontal, care reprezintă **elementul principal**, în mecanismul de erupție dentară.

2.3. FAZA POSTERUPTIVĂ

Faza posteruptivă continuă din momentul atingerii planului ocluzal, pe tot parcursul menținerii dintelui în cavitatea orală. Ea este necesară pentru a compensa fenomenele de creștere a maxilarelor, de atriție fiziologică ocluzală și interproximală.

Structurile de susținere a dintelui ajung la maturitate odată cu stabilirea ocluziei. Ligamentul parodontal își definește histoarhitectura, distingându-se acum grupuri de fibre cu dispoziție spre gingie, creasta alveolară și osul alveolar criptal, vascularizație circumferențială și longitudinală în zona centrală, elemente nervoase în paralel cu elementele vasculare, cu traiect de la apex la gingie (care vor asigura reacțiile la cald, rece, durere, presiune, propriocepție). Densitatea osului alveolar crește.

Mișcările posteruptive, în care rolul determinant revine ligamentului parodontal, au **caracter adaptativ**, pentru a se conforma creșterii maxilare și mandibulare. Ele au loc odată ce acest proces de creștere (în special în înălțime), atingând punctul maxim de dezvoltare, încetează; aceasta se întâmplă între 14-18 ani, când se declanșează, concomitent, și o dezvoltare explozivă a condililor, separând alveolele de osul alveolar maxilar.

Pentru a compensa creșterea și schimbările în poziția dinților, au loc transformări care implică și o remodelare importantă a proceselor alveolare, la nivelul căreia se formează și se depune os pe planșeu și la nivelul crestei alveolare, apexul dintelui înălțându-se cu 2-3 mm.

Astfel, dintele controlează modificările proceselor alveolare, iar resorbția și depozitarea osului trebuie considerate un rezultat, și nu o cauză a mișcării dinților.

Compensarea pierderilor din structura dinților, datorită **atriției ocluzale**, are ca scop menținerea închiderii ocluziei. Și aici, cercetările actuale subliniază rolul ligamentului parodontal, depunerea de cement în treimea apicală a rădăcinii, în zona de furcație, fiind realizată după deplasarea axială a dintelui. Acest proces începe după ce molarii inferiori permanenți au apexul complet constituit, iar molarul și premolarul doi superiori permanenți sunt aproximativ definitivați, din punct de vedere radicular.

Concomitent cu atriția ocluzală, se desfășoară și o **atriție interproximală**, la punctele de contact interdentare. Pentru compensare, are loc un proces

numit **drift mezial**, care constă în reabsorbția osului de pe peretele mezial și depunerea pe peretele distal al alveolei. Literatura de specialitate precizează că **forțele** care determină driftul mezial sunt următoarele: o componentă anterioară de **forță ocluzală** (dezvoltată când dinții vin în contact, datorată poziției înclinate mezial a majorității dinților și asamblării planurilor intercuspal), **presiunea țesuturilor moi** (exercitată de obraji și limbă, care împing dinții mezial) și **contractia ligamentului transseptal interdental** (care apropie și menține dinții în contact).

Prezentăm, în continuare, **calendarul de dezvoltare al dentiției primare și permanente**, în Tabelul 8.1.:

Tabel 8.1. – adaptare după (Avery, 1994).

Dinții primari în ordinea erupției	Debut mineralizare (i.u., luni)	Definitivare coroană (postnatal, luni)	Moment al erupției (luni)	Definitivare rădăcină (ani)
Incisivul central inferior	3-4	2-3	6-8	1-2
Incisivul central superior	3-4	2	7-10	1-2
Incisivul lateral superior	4	2-3	8-11	2
Incisivul lateral inferior	4	3	9-13	1-2
Molarul unu superior	4	6	12-15	2-3
Molarul unu inferior	4	6	12-16	2-3
Caninul superior	4-5	9	16-19	3
Caninul inferior	4-5	9	17-20	3
Molarul doi inferior	5	10	20-26	3
Molarul doi superior	5	11	25-28	3

Dinții permanenți în ordinea erupției	Debut mineralizare	Definitivare coroană (ani)	Moment al erupției (ani)	Definitivare rădăcină (ani)
Molarul unu inferior	naștere	3-4	6-7	9-10
Molarul unu superior	naștere	4-5	6-7	9-10
Incisivul central inferior	3-4 luni	4	6-7	9
Incisivul central superior	3-4 luni	4-5	7-8	10
Incisivul lateral inferior	3-4 luni	4-5	7-8	9-10
Incisivul lateral superior	10-12 luni	4-5	8-10	10-11
Caninul inferior	4-5 luni	5-6	8-10	12-13
Premolarul unu superior	1-2 ani	6-7	10-12	12-14
Premolarul unu inferior	1-2 ani	6-7	10-12	12-14
Premolarul doi superior	2-3 ani	7-8	10-12	13-14
Premolarul doi inferior	2-3 ani	7	11-13	14-15
Caninul superior	4-5 luni	6-7	11-13	14-15
Molarul doi inferior	2-3 ani	7-8	11-13	14-15
Molarul doi superior	2-3 ani	7-8	11-13	15-16
Molarul trei inferior	8-10 ani	12-16	17-20	18-25
Molarul trei superior	7-9 ani	12-16	17-20	18-25

3. PROCESUL DE SCHIMBARE A DINȚILOR

Schimbarea dinților constă în **exfolierea dinților primari** (proces determinat de resorbția fiziologică a rădăcinilor lor, resorbția osului și creșterea forței care se exercită asupra lor) și **înlocuirea** (printr-un nou proces de erupție) cu dinți permanenți.

Dinții permanenți influențează resorbția și exfolierea dinților primari.

Dinții primari au o durată de viață de peste 8 ani, care cuprinde trei perioade: creșterea coroanei și rădăcinii – 1 an, maturarea rădăcinii – peste 3,5 ani, resorbția rădăcinii și exfolierea – aproximativ 3,5 ani. **Dinții definitivi** încep să apară în jurul vârstei de 5 ani, însă ultimii molari erup după vârsta de 20-25 ani. Dentiția definitivă prezintă o perioadă de dezvoltare de 12 ani, de trei ori mai mare comparativ cu dentiția primară.

Există o **perioadă de dentiție mixtă**, cuprinsă între vârsta de 8-12 ani, când în maxilare pot fi prezenți aproximativ 50 de dinți, parte din ei cu rădăcinile în resorbție (deoarece vor fi exfoliați) și parte din ei cu rădăcinile în formare (deoarece vor erupe).

Incisivii și caninii permanenți, care se dezvoltă lingual omologilor deciduali (fig. 8.5., fig. 8.6.), erup în direcție ocluzală și vestibulară, deci resorbția rădăcinilor are loc pe suprafața linguală, motiv pentru care camera pulpară este aproape conservată. Resorbția continuă labial, până ce coroana dintelui permanent ajunge să fie apicală, pe rădăcina dintelui primar, apoi orizontal în direcție incizală, determinând exfolierea rădăcinilor primare și erupția celor permanente în locul lor.

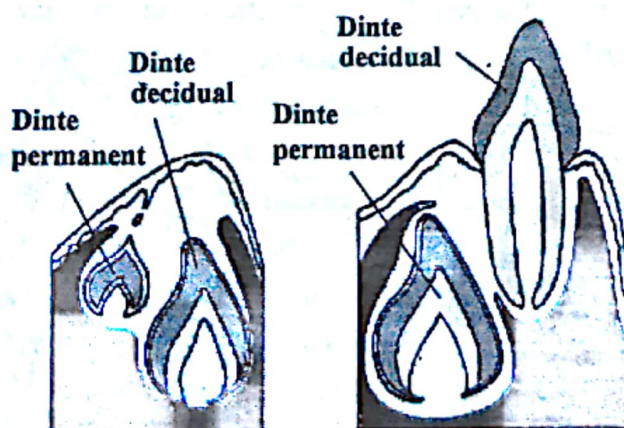


Fig.8.5. Relația pozițională dintre incisivii/caninii deciduali și cei permanenți în faza preeruptivă și eruptivă – adaptare după (Avery, 1994).

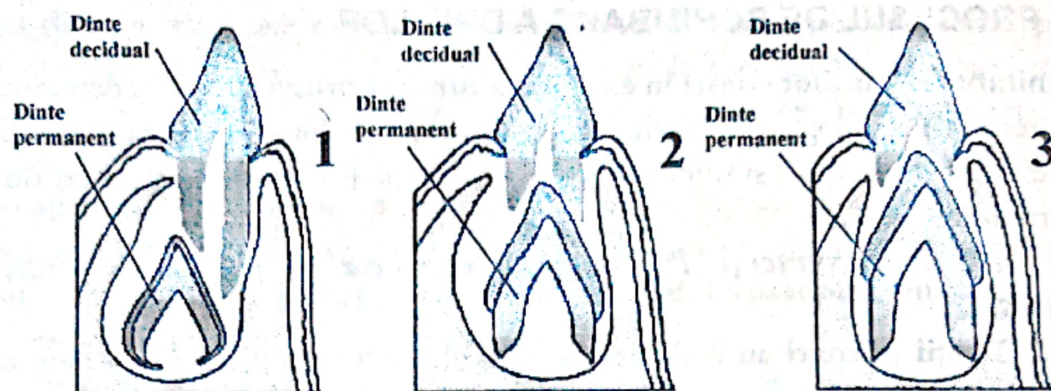


Fig.8.6. Modelul de resorbție radiculară a incisivilor/caninilor deciduali, în erupția corespondenților permanenți, faze succesive (1, 2, 3) – adaptare după (Avery, 1994).

Considerații clinice

Uneori însă, mișcarea labială (mai ales în mandibulă) nu duce la resorbția completă a rădăcinilor primare, dinții primari rămân sechestrați, astfel încât coroanele dinților permanenți erup prin gingie în poziție linguală față de dinții primari, fapt care necesită extragerea rapidă a coroanei primare și a rădăcinilor atașate. Similar, pot să apară canini permanenți erupți labial față de caninii primari (mai ales în maxilar) și, foarte rar, erupția poate avea localizare linguală (în acest caz caninul permanent ar putea fi înglobat în osul palatului).

Premolarii permanenți, localizați între rădăcinile molarilor deciduali, erup în direcție ocluzală (fig. 8.7., fig. 8.8.). Resorbția începe cu osul de suport interradicular, apoi cu suprafețele adiacente rădăcinilor, și poate continua cu afectarea camerei pulpare, a dentinei coronare și uneori chiar a smalțului. Coroanele premolarilor permanenți sunt localizate mai apical comparativ cu rădăcinile molarilor primari. Premolarii permanenți erup în poziția ocupată anterior de molarii primari.

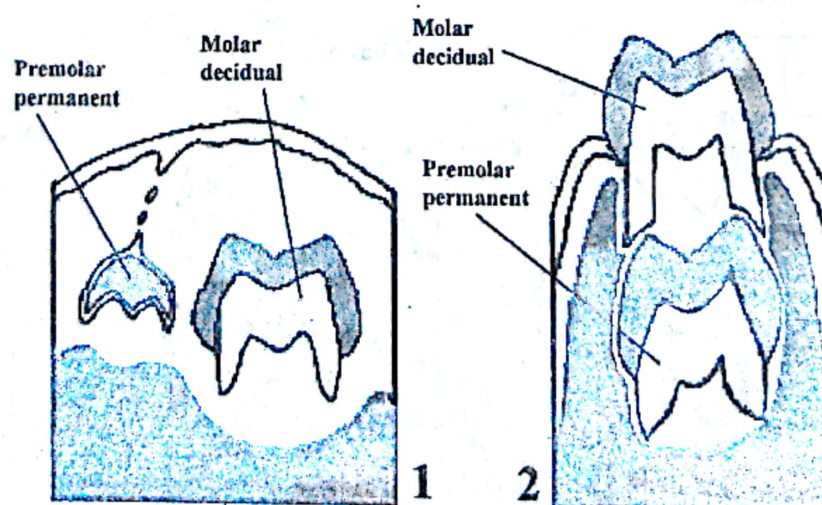


Fig.8.7. Relația pozițională dintre premolarii deciduali și molarii permanenți în faza preeruptivă și eruptivă – adaptare după (Avery, 1994).

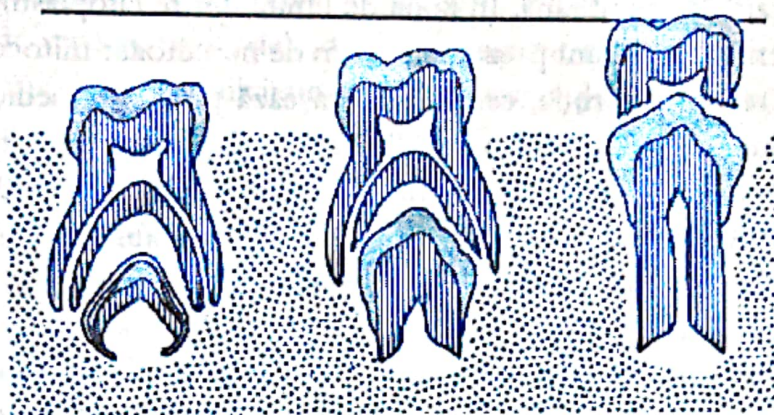


Fig.8.8. Modelul de resorbție radiculară a premolarilor deciduali, în erupția molarilor permanenți – adaptare după (Avery, 1994).

Procesul de resorbție al rădăcinii și osului este realizat prin participarea osteoclastelor, denumite și odontoclaste deoarece ele acționează pe țesuturile dure ale dintelui. La nivel radicular are loc scurtarea rădăcinii și, consecutiv, pierderea fibrelor de atașament din ligamentul parodontal; osul alveolar se modifică și el, inclusiv prin creșterea maxilarelor și creșterea facială, necesare pentru a crea loc suficient poziționării dinților permanenți, rezultând o afectare generală a țesuturilor de suport a dinților primari.

• Odontoclastele

Odontoclastele sunt celule derivate din monocitele circulante, care migrează la locul de resorbție și fuzionează. Structura lor este identică cu structura osteoclastelor. Sunt celule mari, multinucleate, cu o citoplasmă vacuolată; nucleii celulelor tinere sunt ovalari, eucromatici, cu contur neted, în timp ce nucleii celulelor adulte sunt heterocromatici, cu formă neregulată, contur festonat, sau chiar picnotici. Odontoclastele sunt localizate în zone de depresiune (lacune Howship) la nivelul suprafeței de resorbție, cu o limită striată, în perie, adiacentă țesutului dur care se resoarbe. În ME se observă că limita striată realizează de fapt o manșetă sau un guler plisat, format din invaginații ale membranei celulare, ca niște prelungiri care se interpătrund; aceste prelungiri, care prezintă diametre variate pe lungimea lor, diferă ca dimensiuni unele față de altele. În zona "manșetei" citoplasma este aproape complet lipsită de organite, spre deosebire de zona perinucleară, unde aparatul Golgi este foarte bine reprezentat și există o multitudine de granule electrodense (sferice sau elongate, delimitate de membrană, cu miez central electrodens, înconjurat de un halou palid, conținând fosfatază acidă) și de

vezicule delimitate de membrană. În zona de limită dintre citoplasma manșetei și citoplasma perinucleară sunt prezente extrem de numeroase mitocondrii.

Pentru a realiza resorbția, celulele se atașează prin intermediul marginii viloase de aria interesată, sigilând-o și delimitând un spațiu între corpul celular și țesutul dur în care vor acționa enzimele hidrolitice. Acestea atacă matricea țesutului dur, distrug rețeaua de collagen și pun în libertate cristalele de HA, care vor fi preluate, prin prelungirile marginii "în manșetă", în vacuolele intracitoplasmatiche și degradate.

Resorbția țesutului dur are loc astfel în două etape: o etapă extracelulară, în care se fragmentează aria de țesut dur, elementele rezultate fiind parțial dizolvate, și o etapă intracelulară, în care aceste elemente sunt ingerate și degradate.

Pe lângă resorbția rădăcinii și osului, are loc și resorbția **ligamentului parodontal, pulpei și dentinei coronare.**

Resorbția dentinei coronare începe după ce resorbția rădăcinii este aproape completă. Odontoclastele (derivate aici din monocitele circulante în vasele pulpare) se atașează de suprafața predentinei și îndepărtează activ predentina și dentina, spre deosebire de ceea ce se întâmplă la nivel osos, unde este necesară îndepărtarea osteoidului nemineralizat, pentru a fi posibilă atașarea osteoclastelor și resorbția osului.

Acest proces resorbtiv dentinar încetează înainte de exfoliere, iar celulele restante ale pulpei sintetizează și depun pe dentina rămasă o substanță de tipul cementului.

Ligamentul parodontal este intens afectat, fasciculele de collagen degenerază și dispar, în paralel cu moartea celulară. Moartea celulară, independentă de existența unui proces inflamator, este datorată fie apoptozei, fie acumulării excesive de collagen intracelular. Apariția celulelor apoptotice, transformate și fagocitate de macrofage sau de fibroblaste adiacente integre (fibroclaste), constituie încă o dovadă că schimbarea dinților este un proces programat genetic.

Dintele permanent în proces de erupție exercită o importantă presiune asupra dintelui decidual corespondent. Această presiune este direcționată inițial către osul care separă alveola dintelui permanent de alveola dintelui primar, contribuind la resorbția lui. Apoi, presiunea se orientează către rădăcina dintelui primar, conducând la pierdere radiculară și consecutiv la pierderea țesuturilor de suport. În plus, prin dezvoltarea musculaturii de la nivel oral, se exercită forțe masticatorii crescute asupra dinților, rezultând amplificarea lezării țesuturilor de suport (în special prin compresiunea exercitată asupra ligamentului parodontal), iar procesul de exfoliere este accelerat.

Resorbția se desfășoară **continuu**, există perioade de activitate și perioade de repaus; perioadele de repaus permit redepunerea de țesuturi dure (os, cement). Această ritmicitate explică refixarea parțială a dinților și alternanța între ancorarea și slăbirea atașamentului, care poate caracteriza schimbarea dinților primari. Rata de resorbție este însă mult mai mare comparativ cu rata de depunere reparatorie, astfel încât în final dintele este exfoliat.

Modelul de exfoliere este **simetric** pentru jumătatea dreaptă și stângă a arcadelor dentare. Dinții primari maxilari sunt eliminați după exfolierea corespondenților lor mandibulari, excepție făcând molarii doi, care sunt eliminați simultan. Pentru mandibulă, pierderea dinților primari urmează o direcție anteroposterioară; pentru maxilar se respectă același model, existând totuși o perturbare, datorită eliminării molarului unu înaintea caninului. Există diferențe între sexe, rata de exfoliere fiind mai rapidă la fete decât la băieți; cea mai mare desincronizare apare pentru caninii mandibulari, iar cea mai mică – pentru incisivii centrali maxilari.

4. ANORMALITĂȚI ÎN PROCESELE DE ERUPȚIE ȘI MIȘCARE A DINȚILOR

Anomaliile de erupție și schimbare a dinților apar în cazul în care există interferențe în echilibrul dintre formarea și menținerea funcțională a dinților și creșterea maxilarelor.

Aceste anomalii pot atrage atenția asupra unui proces anormal, local sau sistemic.

Dinții primari pot prezenta anomalii de comportament cunoscute ca: **dinți preprimari**, **dinți primari reținuți**, **dinți primari neerupți**. De asemenea, rădăcinile dinților primari pot uneori persista.

Exfolierea precoce a unui dinte decidual poate determina **erupția precoce** a corespondentului său permanent.

4.1. DINȚII PREPRIMARI

Erupția timpurie este un fenomen neobișnuit, iar dinții respectivi se numesc **dinți preprimari**. Ei apar foarte rar la nou-născut sau în perioada neonatală, în număr de 2-3, localizați de obicei pe creasta alveolară a mandibulei, în regiunea incisivilor. Sunt eliminați spontan la câteva săptămâni după apariție dar, dacă acest fenomen nu are loc, ei trebuie extrași rapid deoarece afectează suptul. Dinții preprimari nu au rădăcini, motiv pentru care nu sunt strâns ancorați, iar eliminarea lor, spontană sau provocată, nu afectează dinții primari. Uneori însă, la nou-născut pot să apară dinți primari prematuri, care nu sunt înlocuiți după exfoliere sau îndepărtare chirurgicală de alți dinți primari, iar locul lor rămâne liber până la erupția dinților permanenți omologi.

4.2. DINȚII PRIMARI REȚINUȚI

Dinții primari reținuți apar datorită absenței sau fixării mult prea strânse a succesorilor permanenți. Ei pot rămâne funcționali timp îndelungat, între dinții permanenți, înainte de a fi exfoliați prin resorbția rădăcinilor. În exfolierea lor intervine creșterea forțelor masticatorii asupra rădăcinilor rămase mici, precum și continuarea erupției active, cu ascensionarea dintelui în defavoarea lungirii rădăcinii.

Cel mai frecvent pot fi reținuți incisivii superiori laterali și molarii doi inferiori, iar cel mai rar – incisivii centrali inferiori.

4.3. DINȚII PRIMARI NEERUPȚI

Dinții primari neerupți sunt dinți anchilozati sau “scufundați” în osul alveolar, cu care fuzionează. Ei apar timpuriu în copilărie, datorită erupției continue a dinților adiacenți și creșterii în înălțime a creștelor alveolare. Odată ce a fost identificată existența lor, acești dinți trebuie extrași cât mai rapid, mai ales dacă succesorii lor permanenți sunt prezenți.

4.4. RESTURILE RĂDICULARE ALE DINȚILOR PRIMARI

Resturile radiculare ale dinților primari sunt zone rămase neabsorbite, de obicei înglobate în osul maxilarelor. Uneori, dacă sunt localizate superficial, se pot exfolia spontan, sau pot suferi proces de resorbție, zona respectivă fiind completată prin depunere de os.

Cel mai frecvent apar în septul interdental al regiunii premolarilor doi inferiori și dacă sunt asimptomatice trebuie ignorate.

4.5. ERUPȚIA ÎNTĂRZIATĂ

Frecvent, în practica stomatologică, poate să apară și erupția întârziată, cauzată de factori congenitali, sistemici (deficiențe endocrine, nutriționale) sau, cel mai adesea, locali (pierderea precoce a unui dinte decidual cu schimbarea orientării dinților adiacenți și blocarea consecutivă a căii de erupție; chisturi de erupție; aglomerarea dinților, cu reducere importantă a spațiului de erupție).

5. MIȘCAREA ORTODONTICĂ

Mișcarea ortodontică este posibilă datorită plasticității ridicate a componentelor parodonțiului, dar se bazează, în principal, pe ligamentul parodontal, care se interpune forțelor aplicate, remodelându-se.

Aparatele ortodontice determină inițial deplasarea dinților, ca răspuns la o forță mecanică susținută, după care au loc modificări structurale cu caracter ireversibil. Aceste modificări implică histologic transformări în tipul, numărul și activarea celulelor, transformări vasculare și ale matricei extracelulare, astfel

încât țesuturile capătă abilitatea de a rezista la stres și solicitări de tensiune. În acest context este definită **transducția**, drept acțiunea de conversie a forței fizice în răspuns biologic, dar mecanismul de realizare a acesteia nu este clarificat încă. Răspunsul tisular variază funcție de amplitudinea, durata, direcția și punctul de aplicație al forței.

Conform datelor existente în literatura de specialitate, în mod ideal mișcarea ortodontică ar trebui să se desfășoare **fără lezarea țesuturilor adiacente dintelui și fără nici o modificare în structura dintelui**, prin utilizarea unei forțe similare celei responsabile de poziționarea corectă a dinților.

Într-un astfel de **model ideal**, osteoclastele diferențiate ar resorbi osul de pe partea pe care se exercită presiune (comprimată), iar fasciculele de collagen ale ligamentului parodontal s-ar remodela, pentru a se conforma noii poziții impuse dintelui. Pe partea opusă exercitării presiunii (tensionată), fasciculele de collagen ar suferi și aici reorganizare, în asociere cu depunerea de os nou format pe peretele alveolei.

Din păcate însă, metodele ortodontice utilizate nu reușesc să respecte acest model ideal. Studii experimentale extinse și practica stomatologică curentă atestă că tehnica aplicată determină un anume **grad de lezare tisulară**, deoarece este imposibilă încă obținerea distribuției forțelor aplicate în mod egal, de-a lungul ligamentului. Ca urmare a aplicării acestor forțe, dintele se mișcă, antrenând tensionarea și respectiv comprimarea ligamentului parodontal și transformări în structura osului și ligamentului (fig. 8.9.).

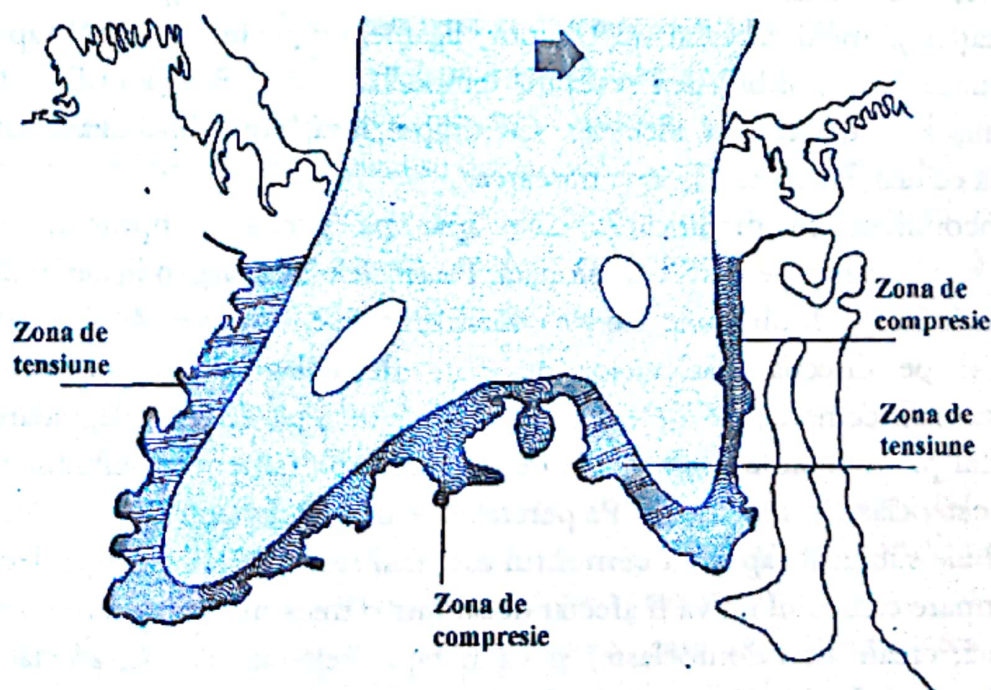


Fig.8.9. Apariția zonelor de compresie și tensiune în mișcarea ortodontică
– adaptare după (Avery, 1994).

Procesul este similar pentru dinții mono și multiradiculari, dar este mai complicat la dinții multiradiculari (care prezintă două sau mai multe zone de compresiune și două sau mai multe zone de tensiune).

Primele evenimente observabile după aplicarea forței sunt prezente în **ligament** (pe partea comprimată) și constau în: alterarea fluxului vascular, modificări de volum și presiune, deformarea moleculelor de matrice, modificarea membranelor celulare și a citoscheletului fibroblastelor, efecte bioelectrice generate de stressul exercitat asupra osului, apariția de stimuli hormonal, fenomene inflamatorii, reacții imune, reacții nervoase.

Pe partea comprimată, **resorbția osului** nu are loc în zona în raport cu ligamentul parodontal, ci subiacent acesteia (mai intern), pe partea endosteală. Acest model de resorbție, diferit de cel fiziologic, este datorat transformărilor care au loc în ligamentul parodontal și se numește resorbție "**subminantă**" sau "**erodantă**". Resorbția erodantă apare astfel deoarece ea nu poate avea loc pe suprafața compresată a osului alveolar, iar osteoclastele sunt activate în spațiile medulare opuse suprafeței compresate. Unele dintre celulele din zona de compresie nu își revin. Pe măsură ce ele sunt distruse iar resorbția ușurează compresia, celule noi, provenite din zonele adiacente, reconstruiesc aria distrusă. Resorbția "erodantă", greu de controlat, este mult mai lezantă decât resorbția osoasă obișnuită. Ea poate determina o extensie imprevizibilă a leziunii, care duce la pierdere masivă de os și la resorbția rădăcinilor.

Ligamentul parodontal prezintă, în urma modificărilor inițiale anterior menționate, dezorganizarea și compactarea fasciculelor de collagen, scăderea vascularizației și moartea celulară. Ulterior, ligamentul se hialinizează. Lipsa celulelor duce la imposibilitatea realizării remodelării iar prezența hialinizării face ca mișcarea dintelui să înceteze. Cu timpul însă, zona hialinizată este repopulată celular, iar dintele își reia mișcarea.

Concomitent cu modificările care apar pe partea comprimată, se instalează modificări și pe partea tensionată. Fasciculele de collagen ligamentare se remodelează. Fibroblastele devin fuziforme, se orientează cu axul longitudinal pe direcția fasciculelor de fibre de collagen, proliferază și sintetizează matrice nouă; ele au însă și capacitatea de a participa la degradarea ligamentului parodontal lezat din ariile de compresiune (anterior menționate), alături de osteoclaste și macrofage. Pe peretele alveolar se depune os.

Trebuie subliniat faptul că **cementul** este mai rezistent la resorbție decât osul, ca urmare cementul nu va fi afectat decât într-o mică măsură (prezența de lacune mici, create de odontoclaste) și va fi rapid reparat. Totuși, afectarea cementară poate fi obiectivată clinic dacă se aplică forțe foarte mari, pe o durată mai lungă de 30 de zile.

În paralel, este necesară și o **remodelare a gingiei adiacente**, precum și a **țesutului pulpar**. Fibrele gingivale se remodelează foarte greu și încet, ducând frecvent la apariția recăderilor. Țesutul pulpar poate fi, la rândul său, lezat în grade diferite, de la modificări minime la necroză pulpară. Leziunile sunt în general predominante la nivel apical, deoarece aplicarea unei presiuni crescute afectează vascularizația, determinând moartea pulpei.

Forțele aplicate pot produce modificări la distanță, în **osul maxilarelor** (periost, endost, suturi, condili mandibulari).

Aplicarea forțelor în ortodonție este o problemă delicată, deoarece forțele cu caracter intermitent și cele cu caracter continuu produc modificări histologice diferite. Forțele intermitente, în intervalul în care nu acționează, permit restaurarea parțială a vascularizației, reluarea activității celulare și un oarecare proces de reparare. Acest proces de reparare poate însă avea un efect nefavorabil, crescând mobilitatea dintelui.

În practica ortodontică se urmăresc două scopuri: **deplasarea dinților și stabilirea unei noi poziții**, de echilibru. Este important ca această poziție să poată fi menținută după îndepărtarea dispozitivelor ortodontice, evitând astfel recăderile.

Procedeele ortodontice includ, în afara mișcării de translație laterală a corpului dintelui/gresiune, mișcarea de "tipping", mișcarea extruzivă și intruzivă, mișcarea de rotație.

• Mișcarea de "tipping"

Mișcarea de "tipping" realizează o alterare neuniformă a alveolei, spre deosebire de mișcarea de translație a dintelui, anterior prezentată, care conduce la o modificare uniformă. Ca urmare a mișcării de tipping, când coroana se deplasează într-o parte, apexul se deplasează în sens opus (fig. 8.10.). Se produc astfel, concomitent, zone de compresiune și tensiune pe părți opuse ale apexului, comparativ cu zonele omologe care apar la nivel cervical. Astfel, atât resorbția, cât și depunerea de os se produc pe aceeași parte a dintelui, în zona apexiană și respectiv cervicală.

La dintele adult, datorită faptului că apexul radicular este complet format iar fibrele apicale ligamentare sunt foarte rezistente, deplasarea apexului prin tipping este foarte redusă, iar ariile de compresie și tensiune nu mai apar simultan de fiecare parte a dintelui. În schimb, se constituie o arie predominantă de compresiune, extinsă pe aproximativ jumătate din lungimea peretelui alveolar, și o zonă de tensiune, care ocupă jumătatea opusă a peretelui.

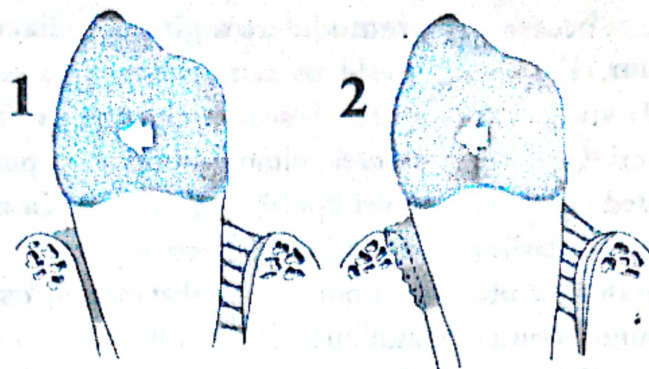


Fig.8.10. Schema modificărilor morfologice precoce (1) și tardive (2) în mișcarea de "tipping"
– adaptare după (Avery, 1994).

• Mișcarea extruzivă și intruzivă

Mișcarea extruzivă și intruzivă necesită forțe ușoare, persistente, care pot fi amplificate, dar cu o rată lentă.

Mișcarea extruzivă realizează tensiune în toate fibrele ligamentare, iar depunerea de os are loc de-a lungul laminei dura, în special la creasta alveolară și în regiunea fundică a criptei (fig. 8.11.).

Mișcarea intruzivă realizează relaxarea fibrelor gingivale libere și atașate și resorbție de os la creasta alveolară și de-a lungul întregii alveole (fig. 8.12.).

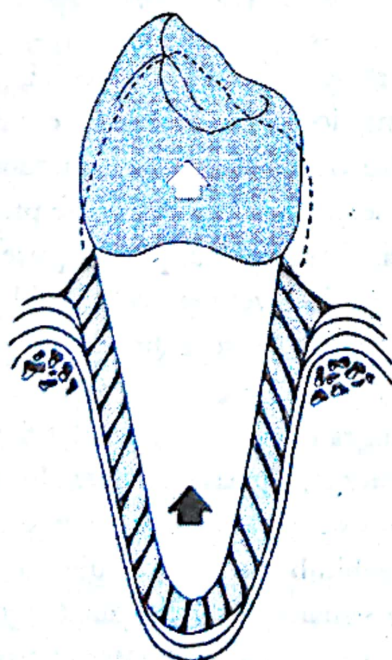


Fig.8.11. Schema modificărilor morfologice
în mișcarea extruzivă
– adaptare după (Avery, 1994).

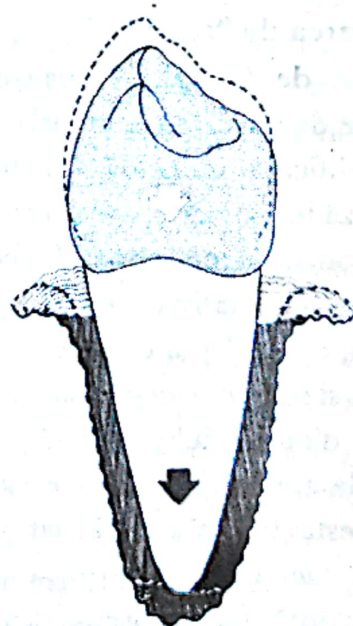


Fig.8.12. Schema modificărilor morfologice
în mișcarea intruzivă
– adaptare după (Avery, 1994).

- **Mișcarea de rotație**

Mișcarea de rotație tentează restabilirea poziției uncia sau mai multor rădăcini la dinții multiradiculari. Principiul urmat este similar cu cel descris anterior, respectiv resorbție de os pe partea compresată și depunere pe partea tensionată. Nu toate rădăcinile se deplasează pe aceeași distanță. O rădăcină se poate roti pe loc, în timp ce celelalte se deplasează în jurul unei axe (fig. 8.13.). Rădăcinile de formă ovală complică modelele de resorbție.

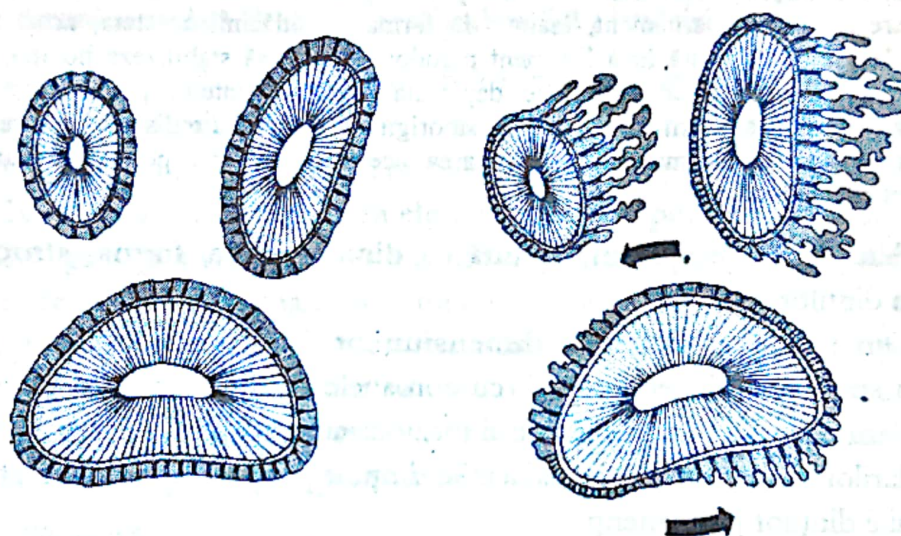


Fig.8.13. Schema modificărilor morfologice în mișcarea de rotație
– adaptare după (Avery, 1994).

6. ELEMENTE COMPARATIVE ÎNTRE DENTIȚIA PRIMARĂ ȘI DENTIȚIA PERMANENTĂ

Dentiția primară este constituită din 20 de dinți, iar **dentiția permanentă** din 32 de dinți. În cadrul **dentiției permanente**, dinții anteriori, care înlocuiesc dentiția primară, sunt denumiți și **dinți succesionali**. Între ei și omologii primari există relații strânse, responsabile de determinarea momentului de exfoliere și de dezvoltarea dentiției succesionale. Ceilalți 12 dinți permanenți (molarii) se dezvoltă posterior față de cei 20 de dinți permanenți anteriori, nu au predecesori direcți și sunt numiți **dinți accesionali**. Apariția lor este corelată cu lungirea arcadelor dentare și creșterea suprafeței masticatorii.

Stadiile de dezvoltare urmate sunt similare pentru cele două dentiții, dar există totuși unele diferențe. Timpul necesar dezvoltării dentiției primare este mai scurt decât pentru dentiția permanentă, iar dinții primari suferă și procese de resorbție radiculară și degenerare pulpară. Procesul de mineralizare coronară începe pentru dentiția primară în utero și continuă un

interval scurt după naștere. În schimb, la dentiția permanentă, debutul acestui proces începe la naștere sau după, în funcție de dinte. Pentru dentiția primară și cea permanentă evenimentele de dezvoltare se desfășoară în paralel, frecvent fiind întâlnite stadii diferite ale acestor procese (formarea rădăcinii pentru un dinte primar și mineralizarea coroanei pentru dintele succesional, sau resorbția rădăcinii unui dinte primar și formarea rădăcinii pentru cel permanent).

Considerații clinice

Traumatisme asupra dinților primari pot determina sechele la nivelul dinților permanenți în dezvoltare. O mișcare intruzivă a dintelui primar poate determina dizlocarea coroanei în dezvoltare a dintelui permanent, înainte de formarea rădăcinii acestuia; acest fapt este posibil deoarece nu există încă ligament parodontal, care să stabilizeze poziția coroanei dintelui permanent. Chiar dacă este deplasată coroana dintelui permanent, rădăcina continuă să se dezvolte urmând orientarea sa originală, rezultând o distanțare între coroana și rădăcina dintelui permanent. Identificarea acestor deformări permit aplicarea unui tratament corespunzător.

Alte diferențe apar în legătură cu **dimensiunile, forma, structura și poziția** dinților.

Din punct de vedere al **dimensiunilor**, în general coroanele dinților primari sunt mai mici comparativ cu coroanele dinților succesionali (excepție fac molarii primari, care au diametrul meiodistal coronar mai mare decât cel al premolarilor succesionali), iar rădăcinile dinților primari sunt mai scurte decât rădăcinile dinților permanenți.

Sub raportul **forme**i, incisivii și caninii primari și permanenți respectă același model. Pentru restul dinților, forma prezintă elemente de diferențiere. Molarii primari nu seamănă deloc cu premarii care îi vor înlocui; molarii primari nu seamănă cu nici un alt dinte, însă coroana molarului primar are caracteristici similare cu coroana molarului permanent unu care va erupe adiacent.

Coroanele dinților primari sunt mai puțin înalte, au un aspect îndesat, și un contur mai mare, în special în porțiunea cervicală. La molarii primari, cuspizii sunt mai netezi comparativ cu molarii și premarii permanenți, unde cuspizii sunt mai abrupte; interdigitațiile sunt mai flexibile la molarii primari, decât la molarii permanenți. Pentru molarii primari, ariile de contact diferă, datorită suprafețelor de apropiere aplatizate, rezultând o linie de contact. Pentru molarii permanenți, suprafețele care se apropie sunt mai rotunjite, rezultând un singur punct de contact.

Considerații clinice

Deoarece molarii primari au dimensiuni coronare mici, dar pulpa coronară este bine reprezentată, profunzimea restaurărilor este limitată. Diferențele dintre punctul de contact interproximal și linia de contact au relevanță în modelul de constituire a cariilor, și în prepararea cavităților, pentru îndepărtarea lor. Cariile interproximale vor fi cervicale față de ariile de contact și vor avea o formă similară cu forma ariei de contact.

Canalul radicular al dinților primari anteriori este plat și în formă de panglică, iar cel al dinților permanenți – oval și în formă de tub. Rădăcinile molarilor primari sunt mai divergente decât ale molarilor permanenți, forma lor curbată permițând dezvoltarea premolarilor succesionali. Canalele radiculare ale molarilor primari sunt umplute inegal cu dentină secundară, la momentul de erupție a molarilor permanenți.

Considerații clinice

Rădăcinile curbate, cu pereți subțiri, fac mai dificil accesul la canalele radiculare ale dinților primari. Faptul că interiorul canalelor dinților primari conține, la un anumit moment, dentină secundară, determină o izolare benefică a țesutului pulpar.

Canalele radiculare accesorii diferă ca localizare între cele două tipuri de dentiție: la molarii primari ele sunt prezente în aria de bifurcație din planșeul camerei pulpare, în schimb la dinții permanenți apar cel mai frecvent lângă apex.

Există deosebiri în **structura elementelor componente** ale dintelui.

Deși grosimea **smalțului** este de două ori mai mare la dinții permanenți, comparativ cu dinții primari, structura smalțului este identică, cu excepția suprafeței (smalț aprismatic fiind mai bine reprezentat în dentiția primară); linia neonatală caracterizează smalțul dinților primari. Smalțul format postnatal este mai înalt pigmentat decât smalțul prenatal, iar smalțul dinților primari este mai alb decât smalțul dinților permanenți.

Considerații clinice

Procesul de formare a smalțului poate fi întrerupt în perioada inițială. Această întrerupere se traduce prin apariția unei arii de hipomineralizare (evidențiată clinic sub forma unui semn pe dințe, ca un "punct alb") sau de hipoplazie, în zona în care vârful rădăcinii dintelui primar lovește suprafața facială a coroanei dintelui permanent în dezvoltare.

Smalțul dinților permanenți (în special zona externă) are un risc mai mare de hipomineralizare comparativ cu smalțul dinților primari, fapt asociat cu mediile diferite în care are loc dezvoltarea dentiției primare și, respectiv, permanente, precum și cu utilizarea substanțelor care conțin fluor. Aceste arii de hipomineralizare nu constituie un substrat pentru caria dentară sau abraziune, dar pot crea probleme estetice. Îndepărtarea lor se realizează prin microabraziune (mecanică sau prin gravare acidă). Smalțul dinților primari prezintă mult mai rar defecte importante, iar dacă acestea există, sunt asociate de obicei cu leziuni sistemice grave.

Gravarea acidă este mai puțin eficientă pe smalțul dinților primari, față de dinții permanenți, ceea ce face ca materialele tip rășină să fie mai puțin utilizate pentru dinții primari.

Dentina este similară, dar este mai subțire și mai moale la dinții primari; gradul de duritate al dentinei este mai mare la dinții permanenți, dentina fiind aici mult mai înalt mineralizată.

Considerații clinice

La ambele tipuri de dentiție, gradul de duritate este important în diferențierea dentinei cu consistență moale, datorată cariilor, de dentina cu consistență moale, fiziologică, adiacentă

pulpei dentare. Diferențierea este cu atât mai dificilă, cu cât leziunea carioasă care afectează dentina este localizată mai profund, sau este mai avansată, ajungând în apropierea pulpei.

Pulpa dentară este mai bine reprezentată cantitativ la dinții primari decât la dinții permanenți, camerele pulpare coronare la dinții primari având 3-5 coarne pulpare, de formă mai ascuțită decât indică linia de contur cuspidiană. Dentiția permanentă respectă aceeași histoarhitectonie pulpară, dar inervația este mult mai bogată.

Parodonțiul este similar ca morfologie la dentiția primară și permanentă.

Alinierea dinților pe arcadele dentare este determinată de patru factori: **spațiile interdentare, dimensiunile și înclinarea dinților, locurile de creștere ale arcadele dentare.** Diferențele între dimensiunile celor două tipuri de dentiție sunt importante în evaluarea spațiului potențial pentru erupția într-o aliniere corespunzătoare a dinților permanenți. Incisivii primari au dimensiuni mai mici față de incisivii permanenți, condiție denumită "dezavantajul incisivilor", astfel încât sunt necesare spații interdentare mai largi între ei, pentru ca erupția dinților succesionali să se realizeze într-o aliniere corectă. Molarii primari sunt însă mai mari decât premolarii, configurând spații protective, care permit premolarilor permanenți să erupă neobstrucționați de alți dinți. După erupția lor, aceste spații interdentare protective (1,3 mm în fiecare segment maxilar, 3,1 mm în fiecare segment mandibular) se închid prin migrarea mezială (shift mezial tardiv) a molarilor permanenți. Faptul că arcada inferioară migrează mai mezial decât cea superioară determină o schimbare în relația molarilor (molarii inferiori fiind situați mai anterior) și într-o descreștere în circumferința arcadei. Orientarea coroanelor este mai înclinată labial la dinții permanenți comparativ cu dinții primari, dar incisivii și caninii primari au o poziție mult mai dreaptă față de omologii succesionali. Forma arcadele este similară anterior pentru cele două dentiții, dar dentiția permanentă se extinde mai departe distal, acest lucru fiind posibil datorită creșterii arcadele, preponderentă posterior.

BIBLIOGRAFIE

- Anderson J.E. (1978) *Grant's Atlas of Anatomy*, 7th ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
- Arey L.B. (1974) *Developmental Anatomy*, 7th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Avery J.K. (1994) *Oral Development and Histology*, 2nd ed., Thieme Medical Publishers, Inc., New York.
- Balinsky B.I. (1981) *An Introduction to Embryology*, 5th ed., Saunders College Publishing, Philadelphia.
- Bhashar S.N. (1991) *Orban's Oral Histology and Embriology*, 11th ed., Mosby, St. Louis.
- Burlui V., Morărașu C. (2000) *Gnatologie*, ed. Apollonia, Iași.
- Cărunțu I.D., Cotuțiu C. (1998) *Histologie specială – ghid pentru lucrări practice*, ed. Apollonia, Iași.
- Crawford W.H. (2000) *Oral Histology Images*, (www.usc.edu/hsc/dental/ohisto/), School of Dentistry, The University of Southern California.
- Drews U. (1998) *Atlas de poche d'embryologie*, Flammarion Medecine-Sciences, Paris.
- Johnson K.E. (1988) *Human Developmental Anatomy*, John Wiley & Sons, New York.
- Larsen W.J. (1993) *Human Embryology*, Churchill Livingstone, New York.
- LeLoup R., De Vuyst-Van Laere P., Huvelle-Collet B. et al. (1993) *Histologie spéciale*, Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Namur.
- Moore K. (1988) *The Developing Human. Clinically Oriented Embryology*, 4th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Niță M. (1992) *Histologia aparatului dentar*, Litografia U.M.F. Iași.

- Niță M. (1997) *Histologia cavității bucale*, vol. I, Litografia U.M.F. Iași.
- Niță M. (1997) *Histologia cavității bucale*, vol. II, ed. BIT, Iași.
- Niță M. (1997) *Pulpa dentară*, ed. Cermi, Iași.
- Papilian V. (1993) *Anatomia omului*, ed. a VIII-a, vol. I, ed. ALL, București.
- Petrovanu I., Antohe D.Șt., Varlam H. (1996) *Neuroanatomie clinică. Sistem Nervos central*, vol. I, ed. Edit-Dan, Iași.
- Poirier J., Ribadeau-Dumas J.L., Catala M. et al. (1997) *Histologie moléculaire*, 5-ème ed., Masson, Paris.
- Putz R., Pabst R. (1993) *Sobotta Atlas of Human Anatomy*, 12th ed., vol. I, Williams and Wilkins, Baltimore.
- Ranga V. (1990) *Tratat de anatomia omului*, vol.1, ed. Medicală, București.
- Rîndașu I. (1988) *Proteze dentare*, vol. II, ed. Medicală, București.
- Sadler T.W. (1990) *Langman's Medical Embryology*, 6th ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
- Snell R.S. (1983) *Clinical Embryology for Medical Students*, 3rd ed., Little, Brown & Company, Boston.
- Ten Cate A.R. (1998) *Oral Histology. Development, Structure and Function*, 5th ed., Mosby, St. Louis.
- Williams P.L. (1995) *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Medicine and Surgery*, 38th ed., Churchill Livingstone, New York.
- *** (1999) *MEd guide: Virtual Courses Histology & Embryology*, (www.akh-wien.ac.at/stz/plattner/specialties/histology.html).



EDITURA APOLLONIA

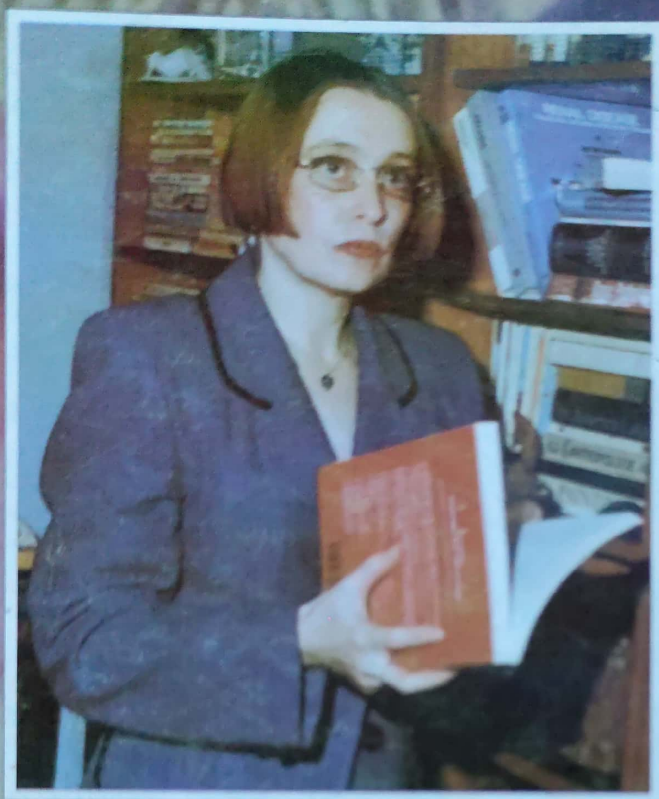
IAȘI – ROMÂNIA

Bun de tipar: 9 decembrie 2000;
Hârtie tipar: tip offset, 60 g/m²;
Format: bobine, 61 cm lățime;

Tipar executat la:

S.C. ALPHA CENTAUR S.R.L.
Strada Uzinei nr. 59, telefon 218380





- 1989 - absolventă a
Facultății de Medicină,
I.M.F. Iași
- 1991 - preparator,
Disciplina Histologie,
Facultatea de Medicină,
U.M.F. Iași
- 1994 - asistent universitar,
Disciplina Histologie,
Facultatea de Medicină,
U.M.F. Iași
- 1995 - doctor în științe medicale
- 1999 - șef de lucrări,
Disciplina Histologie,
Facultatea de Medicină
Stomatologică, U.M.F. Iași
- 1999 - medic primar, specialitatea
Anatomie Patologică

Lucrarea a fost concepută pentru a exploata înțelegerea de ansamblu a evenimentelor morfogenezei care, în termeni temporali, se caracterizează printr-o derulare secvențială. Prezentarea, sintetică și flexibilă, se raportează la structurile sistemului stomatognat - ca set de repere tradiționale, unanim acceptate în practica stomatologică.

ISBN 973-9333-50-8

TIPAR EXECUTAT LA S.C. ALPHA CENTAUR S.R.L.
Iași, Strada Uzinei nr. 59, telefon 218380, fax 215900

